

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

PCT

(10) 国際公開番号

WO 2006/137490 A1

(43) 国際公開日  
2006 年 12 月 28 日 (28.12.2006)

## (51) 国際特許分類:

C07D 285/135 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)  
A61K 31/433 (2006.01) C07D 285/12 (2006.01)会社 バイオフロンティア研究所内 Tokyo (JP). 山下  
順範 (YAMASHITA, Yoshinori) [JP/JP]; 〒1008185 東  
京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和醗酵工業  
株式会社 本社内 Tokyo (JP).

## (21) 国際出願番号:

PCT/JP2006/312531

## (22) 国際出願日:

2006 年 6 月 22 日 (22.06.2006)

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKs &  
Co.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号 京  
橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).

## (25) 国際出願の言語:

日本語

## (26) 国際公開の言語:

日本語

## (30) 優先権データ:

特願2005-184430 2005 年 6 月 24 日 (24.06.2005) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護  
が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,  
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,  
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,  
ZM, ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和  
醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁  
目 6 番 1 号 Tokyo (JP). 富士写真フイルム株式会社  
(FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) [JP/JP]; 〒2500193 神  
奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 Kanagawa (JP).(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可  
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,  
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

## (72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中井 龍一郎  
(NAKAI, Ryulchiro) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡  
長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬研  
究センター内 Shizuoka (JP). 下池 絵美 (SHIMOIKE,  
Emi) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡長泉町下土狩  
1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬研究センター内  
Shizuoka (JP). 日下 英昭 (KUSAKA, Hideaki) [JP/JP];  
〒4118731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和  
醗酵工業株式会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP).  
村形 力 (MURAKATA, Chikara) [JP/JP]; 〒1948533 東  
京都町田市旭町 3 丁目 6 番 6 号 協和醗酵工業株式

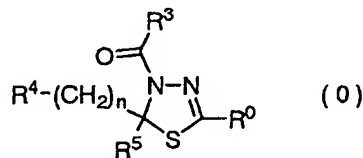
## 添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR RESTENOSIS

(54) 発明の名称: 再狭窄治療剤

(57) Abstract: A therapeutic and/or prophylactic agent for resteno-  
sis comprising a thiadiazoline derivative represented by the general  
formula (O) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein  
n represents an integer of 1 to 3; R<sup>0</sup> represents an aryl, -NR<sup>1</sup>CONR<sup>2</sup>  
(where R<sup>1</sup> represents a hydrogen atom or the like and R<sup>2</sup> represents  
a lower alkyl or the like), or the like; R<sup>3</sup> represents a lower alkyl; R<sup>4</sup>  
represents a hydrogen atom or the like; and R<sup>5</sup> represents an aryl or  
the like.(57) 要約: 一般式 (O) [式中、n は 1 ~ 3 の整数を表  
し、R<sup>0</sup> はアリアル、-NR<sup>1</sup>CONR<sup>2</sup> (式中、R<sup>1</sup> は水素原子などを表し、R<sup>2</sup> は低級アルキルなどを表す) などを  
表し、R<sup>3</sup> は低級アルキルを表し、R<sup>4</sup> は水素原子などを表し、R<sup>5</sup> はアリアルなどを表す] で表されるチアジアゾリ  
ン誘導体またはその薬学的に許容される塩を含有する再狭窄の治療および/または予防剤。

## 明 細 書

## 再狭窄治療剤

## 技術分野

- [0001] 本発明は、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する再狭窄の治療および／または予防剤に関する。

## 背景技術

- [0002] 経皮的冠動脈形成術は、虚血性心疾患の治療法として広く施行されているが、血管内膜肥厚により、術後3～6ヶ月後に30～50%の患者で再び狭窄が生じることが知られている。狭窄部をバルーンカテーテルで拡張した後、ステントを留置する方法が開発され、再狭窄の発生頻度は低下したが、10～30%の患者に再狭窄が認められ、問題となっている[ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン(N. Engl. J. Med. ), 331巻、p. 489(1994年)]。
- [0003] 血管内膜肥厚およびこれによる再狭窄の主要な原因として、血管内皮の損傷による血栓形成および血管平滑筋細胞の異常増殖が考えられている[ネイチャー(Nature)、362巻、p. 801(1993年)]。近年、血管平滑筋細胞に対して増殖抑制作用を有する、シロリムスやパクリタキセルをステントに塗布した薬剤溶出ステントが開発された。両薬剤溶出ステントとも、通常ステントと比較して、有意な再狭窄抑制効果を奏することが報告されているが、依然として約10%弱の患者で再狭窄が認められている[ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン(N. Engl. J. Med. ), 349巻、p. 1315(2003年)、ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン(N. Engl. J. Med. ), 350巻、p. 221(2004年)]。
- [0004] 一方、M期キネシンはM期紡錘体制御に関わる蛋白質であり、細胞周期のM期進行において必須の役割を担っている。このM期キネシンの一つであるM期キネシンイージーファイブ(Eg5)は、ホモ四量体の双極性分子であって、2本の同じ向きの微小管を架橋して+(プラス)端方向へ移動させ、逆平行に並んだ2本の微小管の間でスライディングを起こし、微小管の-(マイナス)端同士を遠ざけることで、紡錘体極を分離し、双極性の紡錘体構造の形成に関与することが知られている[セル(Cell)、8

3巻、p. 1159(1995年)、ジャーナル・オブ・セル・バイオロジー(J. Cell Biol. )、150巻、p. 975(2000年)、実験医学、17巻、p. 439(1999年) ]。従って、Eg5の阻害剤は細胞増殖に関わる疾患の治療剤として有望であると考えられている[WO2001/98278、WO2002/56880、WO2002/57244、トレンドズ・イン・セル・バイオロジー(Trends in Cell Biology)、12巻、p. 585(2002年)]。Eg5阻害剤としては、例えば、キナゾリン-4-オン誘導体(WO2001/30768、WO2003/039460など)、トリフェニルメタン誘導体(WO2002/56880)、チアジアゾリン誘導体(特許文献1~4参照)などが知られている。

[0005] また、抗腫瘍作用を有するチアジアゾリン誘導体が知られている(特許文献5参照)

。

特許文献1:国際公開第2004-092147号パンフレット

特許文献2:国際公開第2004-111023号パンフレット

特許文献3:国際公開第2004-111024号パンフレット

特許文献4:国際公開第2005-035512号パンフレット

特許文献5:国際公開第2003-051854号パンフレット

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

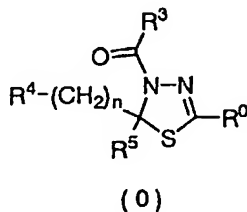
[0006] 本発明の目的は、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する再狭窄の治療および/または予防剤を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、以下の(1)~(26)に関する。

(1) 一般式(0)

[化1]



＜式中、nは1～3の整数を表し、

$R^0$ は(i)ハロゲン、ヒドロキシ、シアノおよび低級アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアリール、または

(ii)  $-NR^1COR^2$  (式中、 $R^1$ は水素原子を表し、 $R^2$ は低級アルキルを表すか、または $R^1$ と $R^2$ が一緒になってアルキレンを表す)を表し、

$R^3$ は低級アルキルを表し、

$R^4$ は(i)水素原子、

(ii)  $NHR^6$  (式中、 $R^6$ は(a)ヒドロキシ、低級アルコキシおよび $NR^{11}R^{12}$  (式中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、同一または異なって、アミノ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノからなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルカノイル、シクロアルキル、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたは水素原子を表す)からなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキル；(b)  $SO_2R^7$  [式中、 $R^7$ は(1) ( $\alpha$ ) ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノからなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキルチオ；(2) ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキル、オキソ、ヒドロキシ、スルファニル、アミノ、低級アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキル、アリール、ホルミルおよび低級アルカノイルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい含窒素複素環基；(3) 低級アルコキシ；(4) ヒドロキシならびに(5)  $NR^{11}R^{12}$  (式中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はそれぞれ前記と同義である)からなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキル、(2) アミノ、(3) 低級アルキルアミノ、(4) ジ低級アルキルアミノ、または(5) 低級アルケニルを表す]；(c)  $CO R^8$  [式中、 $R^8$ は(1) ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、フェニル、ヒドロキシフェニル、イミダゾリル、グアニジル、メチルチオおよび $NR^{11}R^{12}$  (式中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はそれぞれ前記と同義である)からなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキル；(2) 低級アルコキシカルボニルもしくはオキソで置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環基；または(3) 低級アルコキシを表す]；(d) シクロアルキル

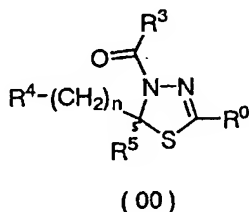
;または(e)水素原子を表す}または

(iii) CONHR<sup>9</sup> [式中、R<sup>9</sup>はヒドロキシ、低級アルコキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイルおよびNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> (式中、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>はそれぞれ前記と同義である) からなる群から選択される1~2個の置換基を有しているもよい低級アルキルを表す]を表し、

R<sup>5</sup>はハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、シアノおよびカルボキシからなる群から選択される1~3個の置換基を有しているもよいアリールを表す>  
で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を含有する再狭窄の治療および/または予防剤。

[0008] (2) チアジアゾリン誘導体が、メタノールに溶解したときのナトリウムD線(波長: 589.3nm)に対する20℃における比旋光度が負の値を示す下記式(00)

[化2]



(式中、R<sup>0</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびnはそれぞれ前記と同義である)で表されるチアジアゾリン誘導体である(1)記載の治療および/または予防剤。

[0009] (3) R<sup>4</sup>が

(i)水素原子、

(ii) NHR<sup>6A</sup> [式中、R<sup>6A</sup>は(a)ヒドロキシ、低級アルコキシおよびNR<sup>11A</sup>R<sup>12A</sup> (式中、R<sup>11A</sup>およびR<sup>12A</sup>は、同一または異なって、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたは水素原子を表す) からなる群から選択される1~2個の置換基を有しているもよい低級アルキル; (b) SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> (式中、R<sup>7</sup>は前記と同義である); (c) COR<sup>8A</sup> [式中、R<sup>8A</sup>は(1)ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、フェニル、ヒドロキシフェニル、イミダゾリル、グアニジル、メチルチオおよびNR<sup>11A</sup>R<sup>12A</sup> (式中、R<sup>11A</sup>およびR<sup>12A</sup>は、それぞれ前記と同義である) からなる群から選択される1~2個の置換基を有しているもよい低級アルキル; (2) 低級アルコキシカルボニルもしくはオキソで置

換されていてもよい含窒素脂肪族複素環基;または(3)低級アルコキシを表す];または(d)水素原子を表す}または

(iii) CONHR<sup>9A</sup> [式中、R<sup>9A</sup>はヒドロキシ、低級アルコキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイルおよびNR<sup>11A</sup>R<sup>12A</sup> (式中、R<sup>11A</sup>およびR<sup>12A</sup>はそれぞれ前記と同義である)からなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキルを表す]である(1)または(2)記載の治療および/または予防剤。

[0010] (4) R<sup>4</sup>が

(i) 水素原子、

(ii) NHR<sup>6B</sup> {式中、R<sup>6B</sup>は(a)ヒドロキシおよびNR<sup>11B</sup>R<sup>12B</sup> (式中、R<sup>11B</sup>およびR<sup>12B</sup>は、同一または異なって、低級アルキルまたは水素原子を表す)からなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキル; (b) SO<sub>2</sub>R<sup>7B</sup> [式中、R<sup>7B</sup>は(1) (α)ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノからなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキルチオ; (β)ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキル、オキソ、ヒドロキシ、スルファニル、アミノ、低級アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキル、アリール、ホルミルおよび低級アルカノイルからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい含窒素複素環基;ならびに(γ)NR<sup>11BB</sup>R<sup>12BB</sup> (式中、R<sup>11BB</sup>およびR<sup>12BB</sup>は同一または異なって、アミノ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノからなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルカノイル、シクロアルキル、低級アルキルまたは水素原子を表す)からなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキル、(2)アミノ、(3)低級アルキルアミノ、(4)ジ低級アルキルアミノまたは(5)低級アルケニルを表す]; (c) COR<sup>8B</sup> (式中、R<sup>8B</sup>は低級アルコキシカルボニルもしくはオキソで置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環基を表す);または(d)水素原子を表す}または

(iii) CONHR<sup>9B</sup> (式中、R<sup>9B</sup>はヒドロキシ、低級アルコキシ、カルバモイル、低級アルキ

ルカルバモイルおよびジ低級アルキルカルバモイルからなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)である(1)または(2)記載の治療および/または予防剤。

[0011] (5)  $R^4$ が

(i) 水素原子、

(ii)  $NHR^{6C}$  (式中、 $R^{6C}$ は(a)ヒドロキシおよび $NR^{11B}R^{12B}$  (式中、 $R^{11B}$ および $R^{12B}$ は、それぞれ前記と同義である)からなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキル;

(b)  $SO_2R^{7C}$  [式中、 $R^{7C}$ は(1) ( $\alpha$ )ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキルチオ; ( $\beta$ )ヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキル、オキソ、ヒドロキシ、スルファニル、アミノ、低級アルキルチオおよびホルミルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい含窒素複素環基; ならびに( $\gamma$ )  $NR^{11C}R^{12C}$  (式中、 $R^{11C}$ および $R^{12C}$ は、同一または異なって、アミノで置換されていてもよい低級アルカノイル、シクロアルキル、低級アルキル、または水素原子を表す)からなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキル; (2) ジ低級アルキルアミノまたは(3) 低級アルケニルを表す]; (c)  $CO R^{8C}$  (式中、 $R^{8C}$ は含窒素脂肪族複素環基を表す); または(d) 水素原子を表す) または

(iii)  $CONHR^{9C}$  (式中、 $R^{9C}$ はヒドロキシおよびカルバモイルからなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)である(1)または(2)記載の治療および/または予防剤。

[0012] (6)  $R^4$ が $NHR^{6B}$  (式中、 $R^{6B}$ は前記と同義である)である(1)または(2)記載の治療および/または予防剤。

(7)  $R^4$ が $NHR^{6C}$  (式中、 $R^{6C}$ は前記と同義である)である(1)または(2)記載の治療および/または予防剤。

(8)  $R^4$ が $NHSO_2R^7$  (式中、 $R^7$ は前記と同義である)である(1)または(2)記載の治療および/または予防剤。

(9)  $R^4$ が $NHSO_2R^{7B}$  (式中、 $R^{7B}$ は前記と同義である)である(1)または(2)記載の

治療および／または予防剤。

(10)  $R^4$ が $\text{NHSO}_2R^{7C}$ (式中、 $R^{7C}$ は前記と同義である)である(1)または(2)記載の治療および／または予防剤。

(11)  $R^4$ が $\text{CONHR}^{9C}$ (式中、 $R^{9C}$ は前記と同義である)である(1)または(2)記載の治療および／または予防剤。

(12)  $R^4$ が $\text{NHR}^{6D}$ [式中、 $R^{6D}$ はヒドロキシおよび $\text{NR}^{11B}R^{12B}$ (式中、 $R^{11B}$ および $R^{12B}$ は前記と同義である)からなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキル、または水素原子である]である(1)または(2)記載の治療および／または予防剤。

[0013] (13)  $R^5$ がフェニルである(1)～(12)のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

(14)  $R^3$ がメチル、エチル、イソプロピルまたはtert-ブチルである(1)～(13)のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

(15)  $R^0$ が $-\text{NR}^1\text{COR}^2$ (式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記と同義である)である(1)～(14)のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

(16)  $R^1$ が水素原子である(15)記載の治療および／または予防剤。

(17)  $R^2$ がメチルまたはtert-ブチルである(16)記載の治療および／または予防剤。

(18)  $R^1$ と $R^2$ が一緒になってトリメチレンまたはテトラメチレンである(15)記載の治療および／または予防剤。

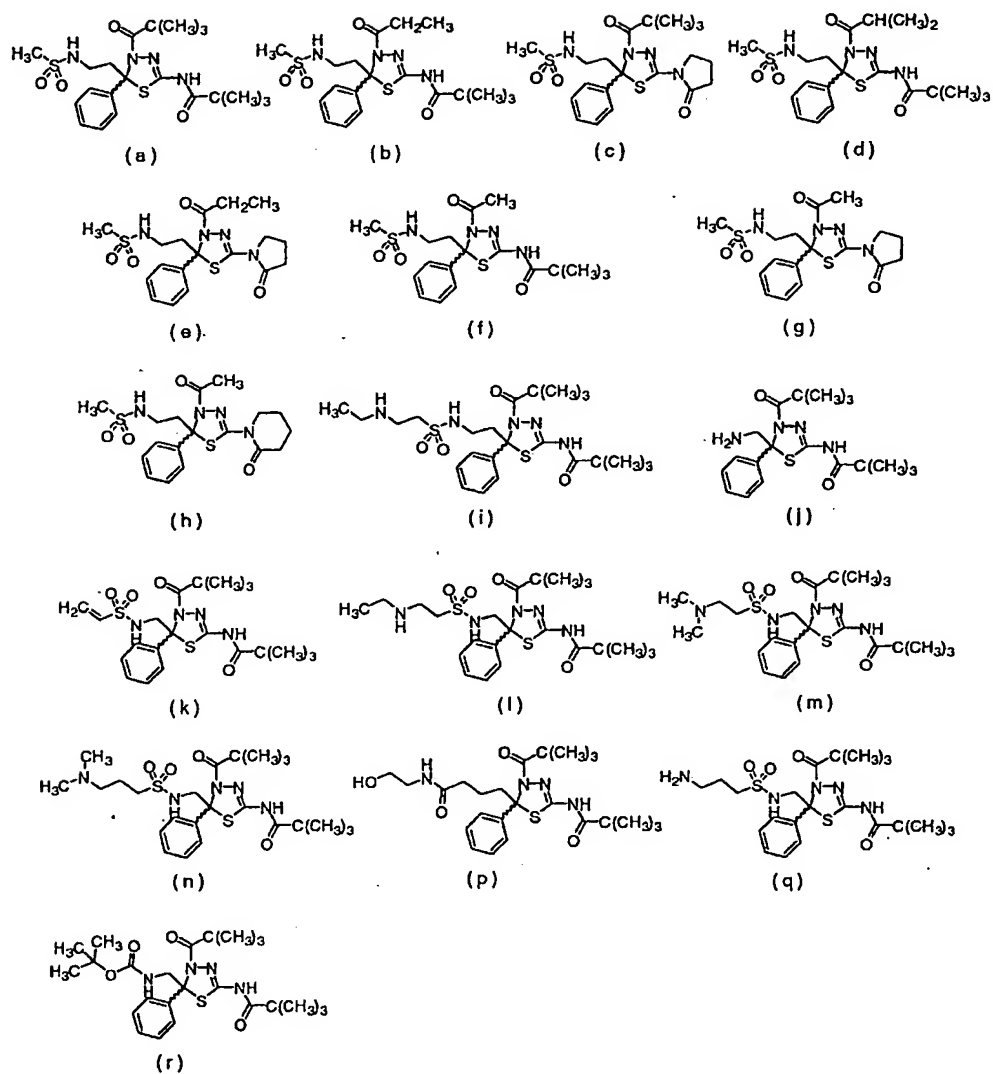
(19)  $R^0$ が、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルおよびシアノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアリールである(1)～(14)のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

(20)  $R^0$ が、ハロゲンで置換されていてもよいアリールである(1)～(14)のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

(21)  $n$ が1または2である(1)～(20)のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

[0014] (22) チアジアゾリン誘導体が下記式(a)～(r)

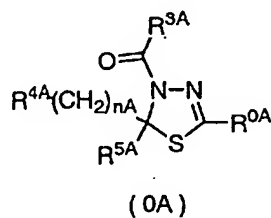
[化3]



のいずれかで表されるチアジアゾリン誘導体である(2)記載の治療および／または予防剤。

[0015] (23) 一般式(OA)

[化4]



<式中、 $nA$ 、 $R^{0A}$ 、 $R^{3A}$ および $R^{5A}$ はそれぞれ前記の $n$ 、 $R^0$ 、 $R^3$ および $R^5$ と同義であり、 $R^{4A}$ は $NH\text{SO}_2R^{7A}$ 〔式中、 $R^{7A}$ はヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキル、オキソ、ヒドロキシ、スルファニル、アミノ、低級アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキル、アリール、ホルミルおよび低級アルカノイルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい含窒素複素環基で置換された低級アルキルを表す(但し、 $R^{0A}$ が2, 2-ジメチルプロパノイルアミノであり、 $R^{3A}$ がメチルであり、 $nA$ が1である時、 $R^{7A}$ はモルホリノエチルではない)〕を表す>で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

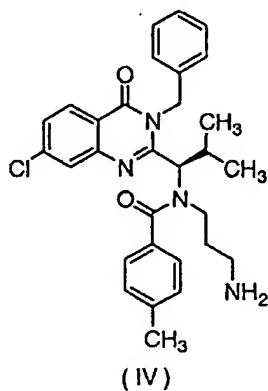
(24) (1)～(23)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む再狭窄の治療および／または予防方法

。

(25) 再狭窄の治療および／または予防剤の製造のための(1)～(23)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩の使用。

[0016] (26) 一般式(IV)

[化5]



で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する再狭窄の治療および／または予防剤。

### 発明の効果

[0017] 本発明により、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する再狭窄の治療および／または予防剤を提供することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

[0018] 以下、一般式(0)で表される化合物および一般式(00)で表される化合物をそれぞれ化合物(0)および化合物(00)という。他の式番号の化合物についても同様である。

。

一般式(0)および一般式(00)の各基の定義において、

(i) 低級アルキルならびに低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイルおよび低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～10のアルキルがあげられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどがあげられる。ジ低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルカルバモイルにおける2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

[0019] (ii) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～10のアルケニルがあげられ、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどがあげられる。

(iii) アリールとしては、例えば炭素数6～14のアリールがあげられ、より具体的にはフェニル、ナフチルなどがあげられる。

(iv) アルキレンとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～10のアルキレンがあげられ、より具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、プロピレン、エチルエチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレンなどがあげられる。

(v) シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキルがあげられ、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

[0020] (vi) 含窒素脂肪族複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性脂肪族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性脂肪族複素環基などがあげられ、より具体的に

はアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、パーヒドロアゼピニル、パーヒドロアゾシニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリニル、ジヒドロイソインドリニル、オキサゾリジニル、ジヒドロピロリルなどがあげられる。

- [0021] (vii) 含窒素複素環基としては、例えば上記で示した含窒素脂肪族複素環基に加え、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、パーヒドロアゼピニル、パーヒドロアゾシニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリニル、ジヒドロイソインドリニル、オキサゾリジニル、ジヒドロピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニルなどがあげられる。中でも、5員または6員の単環性脂肪族含窒素複素環基または5員または6員の単環性芳香族含窒素複素環基が好ましく、5員の単環性脂肪族含窒素複素環基または5員の単環性芳香族含窒素複素環基がより好ましい。

(viii) ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

- [0022] 化合物(0)または(00)の各基において、

$R^0$ としては、好ましくは、フェニル、トルイル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ブromoフェニル、シアノフェニル、ジフルオロフェニル、 $-NR^1COR^2$  (式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記と同義である)などがあげられ、より好ましくは、フルオロフェニル、 $-N$

$R^1COR^2$  (式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記と同義である)などがあげられる。上記の  
 $-NR^1COR^2$  (式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記と同義である)の中でも、

$R^1$ としては、水素原子が好ましく、

$R^2$ としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -  
 ブチルなどが好ましく、メチル、 $tert$ -ブチルなどがより好ましい。

また、 $R^1$ と $R^2$ が一緒になって形成されるアルキレンとしては、トリメチレン、テトラメチレ  
 ン、ペンタメチレンなどが好ましい。

$R^3$ としては、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、 $sec$ -ブ  
 チル、 $tert$ -ブチルなどがあげられ、より好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、 $ter$   
 $t$ -ブチルなどがあげられる。

- [0023]  $R^4$ としては、好ましくは水素原子、 $NHR^{6A}$  (式中、 $R^{6A}$ は前記と同義である)、 $CONH$   
 $R^{9A}$  (式中、 $R^{9A}$ は前記と同義である)などがあげられ、より好ましくは水素原子、 $NHR^6$   
 $B$  (式中、 $R^{6B}$ は前記と同義である)、 $CONHR^{9B}$  (式中、 $R^{9B}$ は前記と同義である)など  
 があげられ、さらに好ましくは水素原子、 $NHR^{6C}$  (式中、 $R^{6C}$ は前記と同義である)、 $C$   
 $ONHR^{9C}$  (式中、 $R^{9C}$ は前記と同義である)などがあげられる。また、 $NHR^{6B}$  (式中、 $R^6$   
 $B$ は前記と同義である)なども好ましく、 $NHR^{6C}$  (式中、 $R^{6C}$ は前記と同義である)なども  
 より好ましく、 $NHR^{6D}$  (式中、 $R^{6D}$ は前記と同義である)などもさらに好ましい。さらにま  
 た、 $NHSO_2R^7$  (式中、 $R^7$ は前記と同義である)などが好ましく、 $NHSO_2R^{7B}$  (式中、 $R^7$   
 $B$ は前記と同義である)などがより好ましく、 $NHSO_2R^{7C}$  (式中、 $R^{7C}$ は前記と同義であ  
 る)などがさらに好ましい。 $R^4$ のより好ましい具体例としては、例えば $NHSO_2R^{7X}$  [式中  
 $R^{7X}$ はメチル、エチル、プロピル、ビニル、アミノメチル、1-アミノエチル、2-アミノ  
 エチル、1-アミノプロピル、2-アミノプロピル、3-アミノプロピル、メチルアミノメチ  
 ル、1-(メチルアミノ)エチル、2-(メチルアミノ)エチル、1-(メチルアミノ)プロピル  
 、2-(メチルアミノ)プロピル、3-(メチルアミノ)プロピル、ジメチルアミノメチル、1-  
 (ジメチルアミノ)エチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、1-(ジメチルアミノ)プロピル、  
 2-(ジメチルアミノ)プロピル、3-(ジメチルアミノ)プロピル、エチルアミノメチル、1-  
 (エチルアミノ)エチル、2-(エチルアミノ)エチル、1-(エチルアミノ)プロピル、2-  
 (エチルアミノ)プロピル、3-(エチルアミノ)プロピル、ジエチルアミノメチル、1-(

ジエチルアミノ)エチル、2-(ジエチルアミノ)エチル、1-(ジエチルアミノ)プロピル、2-(ジエチルアミノ)プロピル、3-(ジエチルアミノ)プロピル、プロピルアミノメチル、2-(プロピルアミノ)エチル、3-(プロピルアミノ)プロピル、イソプロピルアミノメチル、2-(イソプロピルアミノ)エチル、3-(イソプロピルアミノ)プロピル、アミノメチルチオメチル、2-アミノエチルチオメチル、メチルアミノメチルチオメチル、2-ジメチルアミノエチルチオメチル、2-アミノメチルチオエチル、2-(2-アミノエチルチオ)エチル、2-(メチルアミノメチルチオ)エチル、2-(2-メチルアミノエチルチオ)エチル、2-(ジメチルアミノメチルチオ)エチル、2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)エチル、3-アミノメチルチオプロピル、3-(2-アミノエチルチオ)プロピル、シクロプロピルアミノメチル、2-シクロプロピルアミノエチル、3-シクロプロピルアミノプロピル、2-シクロブチルアミノエチル、2-シクロペンチルアミノエチル、2-シクロヘキシルアミノエチル、2-(N-シクロプロピル-N-メチルアミノ)メチル、2-(N-シクロプロピル-N-エチルアミノメチル)メチル、2-(N-シクロプロピル-N-メチルアミノ)エチル、2-(N-シクロプロピル-N-エチルアミノメチル)エチル、2-(2-オキシオキサゾリジニル)エチル、2-ピラゾリルエチル、2-(3-アミノピラゾリル)エチル、2-トリアゾリルエチル、2-イミダゾリルエチル、2-(2-メチルイミダゾリル)エチル、2-(2-ヒドロキシメチルイミダゾリル)エチル、2-(2-イソプロピルイミダゾリル)エチル、2-(2-スルファニルイミダゾリル)エチル、2-(2-メチルチオイミダゾリル)エチル、2-(2-アミノイミダゾリル)エチル、2-(2-ホルミルイミダゾリル)エチル、2-ピロリジニルエチル、2-(3-ヒドロキシピロリジニル)エチル、2-(ジヒドロピロリル)エチル、2-(2-オキソイミダゾリジニル)エチル、2-ピペラジニルエチル、2-(2-オキソピペラジニル)エチル、2-アミノエチルチオメチル、2-(2-アミノエチルチオ)エチル、2-ヒドロキシエチルチオメチル、2-(2-ヒドロキシエチルチオ)エチル、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどを表す]、NHR<sup>6X</sup>[式中、R<sup>6X</sup>は水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、アミノメチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、1-アミノプロピル、2-アミノプロピル、3-アミノプロピル、メチルアミノメチル、1-(メチルアミノ)エチル、2-(メチルアミノ)エチル、1-(メチルアミノ)プロピル、2-(メチルアミノ)プロピル、3-(メチルアミノ)プロピル、ジメチルアミノメチル、1-(ジ

メチルアミノ)エチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、1-(ジメチルアミノ)プロピル、2-(ジメチルアミノ)プロピル、3-(ジメチルアミノ)プロピル、エチルアミノメチル、1-(エチルアミノ)エチル、2-(エチルアミノ)エチル、3-(エチルアミノ)プロピル、ジエチルアミノメチル、1-(ジエチルアミノ)エチル、2-(ジエチルアミノ)エチル、3-(ジエチルアミノ)プロピル、プロピルアミノメチル、2-(プロピルアミノ)エチル、3-(プロピルアミノ)プロピル、イソプロピルアミノメチル、2-(イソプロピルアミノ)エチル、3-(イソプロピルアミノ)プロピル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルなどを表す]、NHCOR<sup>8x</sup>(式中、R<sup>8x</sup>はメチル、エチル、プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、アミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、アミノエチル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル、アミノプロピル、メチルアミノプロピル、ジメチルアミノプロピル、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、メトキシ、エトキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどを表す)、CONHR<sup>9x</sup>[式中、R<sup>9x</sup>はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-n-ブチル、3-ヒドロキシ-n-ブチル、4-ヒドロキシ-n-ブチル、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル、アミノメチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、1-アミノプロピル、2-アミノプロピル、3-アミノプロピル、メチルアミノメチル、1-(メチルアミノ)エチル、2-(メチルアミノ)エチル、1-(メチルアミノ)プロピル、2-(メチルアミノ)プロピル、3-(メチルアミノ)プロピル、ジメチルアミノメチル、1-(ジメチルアミノ)エチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、1-(ジメチルアミノ)プロピル、2-(ジメチルアミノ)プロピル、3-(ジメチルアミノ)プロピル、エチルアミノメチル、1-(エチルアミノ)エチル、2-(エチルアミノ)エチル、3-(エチルアミノ)プロピル、ジエチルアミノメチル、1-(ジエチルアミノ)エチル、2-(ジエチルアミノ)エチル、3-(ジエチルアミノ)プロピル、プロピルアミノメチル、2-(プロピルアミノ)エチル、3-(プロピルアミノ)プロピル、イソプロピルアミノメチル、2-(イソプロピルアミノ)エチル、3-(イソプロピルアミノ)プロピル、カルバモイルメチル、2-カルバモイルエチルなどを表す]などがあげられる。

R<sup>5</sup>としては、好ましくはフェニルなどがあげられる。

nは、1または2であるのが好ましい。

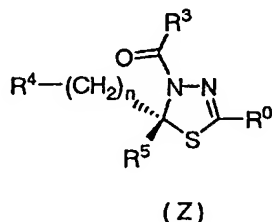
- [0024] さらに、化合物(0)または(00)としては、上記で示した好ましい置換基がそれぞれ組み合わされた化合物がより好ましい。例えば、 $R^0$ が $-NR^1COR^2$ (式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記と同義である)の場合、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどであるか、または $R^1$ と $R^2$ が一緒になってトリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンなどを表し、 $R^3$ がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどであり、 $R^4$ が $NHR^{6A}$ (式中、 $R^{6A}$ は前記と同義である)、 $CONHR^{9A}$ (式中、 $R^{9A}$ は前記と同義である)などであり、 $R^5$ がフェニルである化合物が好ましく、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチル、tert-ブチルなどであるか、または $R^1$ と $R^2$ が一緒になってトリメチレン、テトラメチレンなどを表し、 $R^3$ がメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルなどであり、 $R^4$ が $NHR^{6C}$ (式中、 $R^{6C}$ は前記と同義である)、 $CONHR^{9C}$ (式中、 $R^{9C}$ は前記と同義である)などであり、 $R^5$ がフェニルである化合物がより好ましく、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がtert-ブチルなどであるか、または $R^1$ と $R^2$ が一緒になってトリメチレン、テトラメチレンなどを表し、 $R^3$ がメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルなどであり、 $R^4$ が $NHSO_2R^7$ (式中、 $R^7$ は前記と同義である)などであり、 $R^5$ がフェニルである化合物がさらに好ましく、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がtert-ブチルなどであるか、または $R^1$ と $R^2$ が一緒になってトリメチレン、テトラメチレンなどを表し、 $R^3$ がメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルなどであり、 $R^4$ が $NHSO_2R^{7C}$ (式中、 $R^{7C}$ は前記と同義である)などであり、 $R^5$ がフェニルである化合物がさらに好ましい。

- [0025] また、 $R^0$ がハロゲン、ヒドロキシ、シアノおよび低級アルキルからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアリールである場合、 $R^3$ がメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルなどであり、 $R^4$ が $NHSO_2R^7$ (式中、 $R^7$ は前記と同義である)などであり、 $R^5$ がフェニルである化合物が好ましく、 $R^3$ がメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルなどであり、 $R^4$ が $NHSO_2R^{7C}$ (式中、 $R^{7C}$ は前記と同義である)などであり、 $R^5$ がフェニルである化合物がより好ましい。

また、化合物(0)において、メタノールに溶解したときのナトリウムD線(波長:589.3nm)に対する20℃における比旋光度が負の値を示す化合物が好ましい。

[0026] さらに、化合物(0)および(00)において、 $n$ が1の場合、 $R^5$ が結合している不斉中心はR配置、 $n$ が2または3の場合、 $R^5$ が結合している不斉中心がS配置であることが好ましい。即ち、化合物(0)および(00)は以下の式(Z)で表される立体配置を有する化合物が好ましい。

[化6]



[0027] 化合物(0)の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。化合物(0)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩などがあげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

化合物(0)の塩としては、例えば上記で示した薬理学的に許容される塩に加え、トリフルオロ酢酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩などがあげられる。

[0028] 次に、化合物(0)および(00)の製造方法について説明する。

化合物(0)および(00)のうち、 $R^0$ が $-NR^1COR^2$ (式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記と同義である)である化合物(I)および(II)は以下の方法により製造することができる。

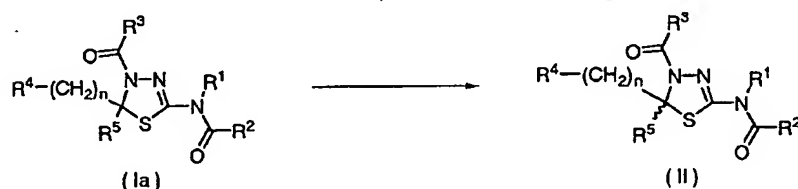
製造法1

化合物(I)は、WO2003/051854、WO2004/092147、WO2004/111024などに記載の方法により製造することができる。

[0029] 製造法2

化合物(II)は、WO2003/051854、WO2004/092147、WO2004/111024などに記載の方法によって得られるラセミ体(Ia)を例えば光学異性体分離カラム[例えばCHIRALPAK AD(ダイセル化学工業社製)など]を用いた分取高速液体クロマトグラフィーに付し、それぞれの立体異性体を分割することにより製造することができる。

[化7]

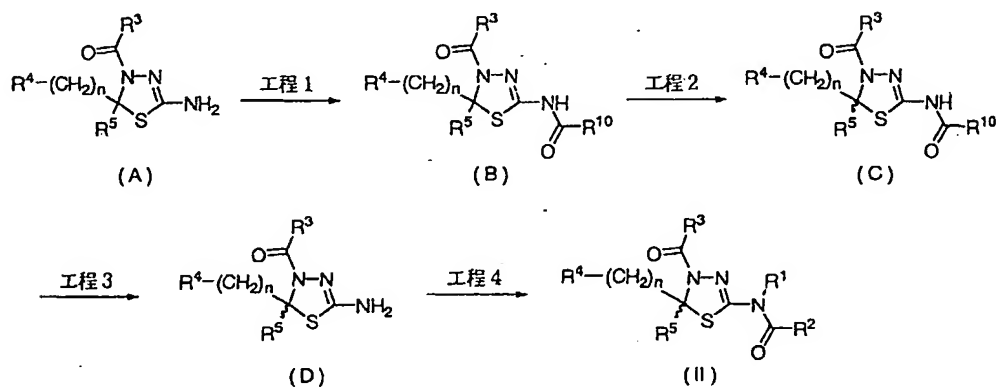


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $n$ はそれぞれ前記と同義である)

[0030] 製造法3

化合物(II)は、以下の工程に従い製造することもできる。

[化8]



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $n$ はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{10}$ は、1つの不斉中心を有する光学活性な置換基であり、例えば光学活性なC<sub>1-10</sub>アルキル、光学活性なヒドロキシ置換C<sub>1-10</sub>アルキル、光学活性なC<sub>1-10</sub>アルコキシ置換C<sub>1-10</sub>アルキル、光学活性なフェニル置換C<sub>1-10</sub>アルキル、光学活性なナフチル置換C<sub>1-10</sub>アルキルなどを表

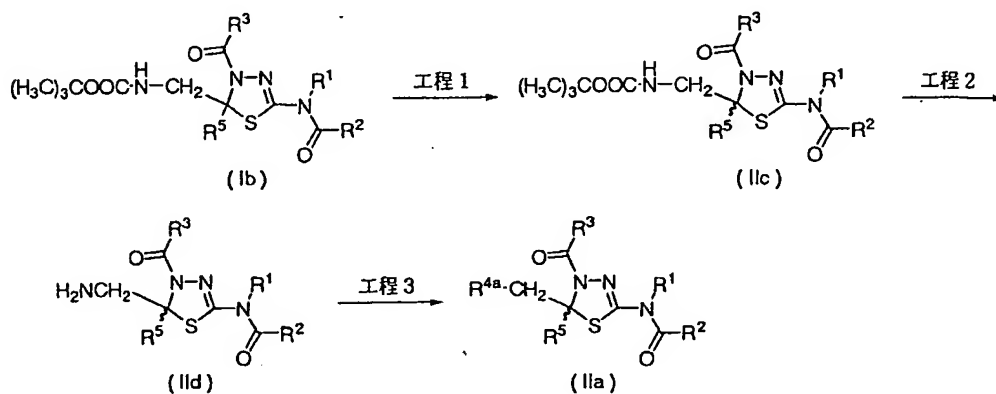
す。ここで、C<sub>1-10</sub> アルキルおよびC<sub>1-10</sub> アルコキシのC<sub>1-10</sub> アルキル部分としては、例えば前記低級アルキルで例示した基があげられる)

[0031] WO2003/051854、WO2004/092147、WO2004/111024などに記載の方法によって得られる化合物(A;ラセミ体)を光学活性なアシル化剤[R<sup>10</sup>COX(式中、R<sup>10</sup>は前記と同義であり、Xは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを表す)、(R<sup>10</sup>CO)<sub>2</sub>O(式中、R<sup>10</sup>は前記と同義である)など;例えば塩化(R)−(−)−2−フェニルプロピオニル、塩化(S)−(+)-2−フェニルプロピオニルなど]と、例えば新実験化学講座、第14巻、p. 1142(1978年)、丸善株式会社などに記載の方法に準じて反応させることにより化合物(B;ジアステレオ混合物)を得る(工程1)。次いで得られた化合物(B)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、再結晶などの手段によりそれぞれのジアステレオマーを分割し化合物(C;一方のジアステレオマー)を得る(工程2)。そして、得られた化合物(C)を例えばWO2003/051854などに記載の方法に準じて、例えば水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤などで処理し化合物(D)へ変換し(工程3)、最後に例えばWO2003/051854などに記載の方法に準じてアシル化などを行うことにより(工程4)、化合物(II)を製造することができる。

#### [0032] 製造法4

化合物(II)のうち、nが1でR<sup>4</sup>がNHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>およびNHR<sup>6</sup>(式中、R<sup>6</sup>は前記と同義である)である化合物(IIc)、(IIId)および(IIa)は、以下の工程に従い製造することもできる。

#### [化9]



(式中、R<sup>4a</sup>はR<sup>6</sup>の定義のうちの、(a)ヒドロキシ、低級アルコキシおよびNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>(式中

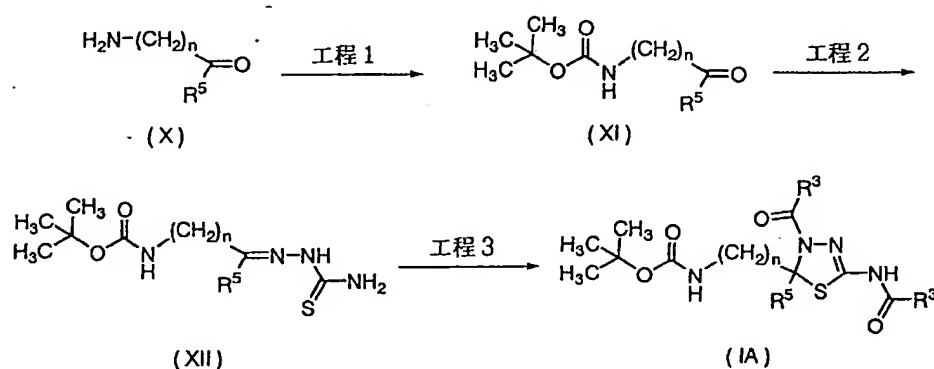
、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ前記と同義である)からなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキル; (b)  $SO_2 R^7$  (式中、 $R^7$ は前記と同義である); (c)  $COR^8$  (式中、 $R^8$ は前記と同義である) または (d) シクロアルキルを表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^5$ はそれぞれ前記と同義である)

[0033] WO2003/051854、WO2004/092147、WO2004/111024などに記載の方法に準じて得られる化合物(Ib;ラセミ体)を光学異性体分離カラム[例えばCHIRALPAK AD(ダイセル化学工業社製)など]を用いた分取高速液体クロマトグラフィーに付すことにより化合物(IIc;一方のエナンチオマー)を得る(工程1)。次いで、得られた化合物(IIc)を例えばWO2004/111024などに記載の方法に準じて、例えば塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸で処理し化合物(IId)を得る(工程2)。さらに、化合物(IId)を例えばWO2004/111024などに記載の方法に準じてスルホニル化、アシル化またはアルキル化などを行うことにより(工程3)、化合物(IIa)を製造することができる。

#### [0034] 製造法5

化合物(I)のうち、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ が $R^3$ と同一の低級アルキルであり、 $R^4$ がtert-ブトキシカルボニルアミノである化合物(IA)は、以下の工程に従い製造することもできる。

#### [化10]



(式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ および $R^5$ はそれぞれ前記と同義である)

#### [0035] 工程1

化合物(XI)は、化合物(X)を適当な溶媒中、塩基の存在下、ジ-tert-ブチル

ジカーボネートと反応させることにより製造することができる。

具体的には、例えば化合物(X)を適当な溶媒に溶解し、ジ-tert-ブチル ジカーボネート、次いで塩基を加え、好ましくは0℃と80℃の間の温度で、より好ましくは0℃と40℃の間の温度で、5分間～72時間、好ましくは30分間～4時間反応させることにより、化合物(XI)を製造することができる。

ジ-tert-ブチル ジカーボネートは、化合物(X)に対して、好ましくは1～10当量、より好ましくは1～3当量、さらに好ましくは1～1.2当量用いられる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、アセトニトリル、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)、ピリジンなどの親水性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1, 2-ジメトキシエタン(DME)などの非親水性有機溶媒、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。好ましくは、非親水性有機溶媒または非親水性有機溶媒と水との混合溶媒があげられ、より好ましくは酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルなどの有機溶媒、またはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒があげられ、さらに好ましくは、酢酸エチルと水(2:1～1:2、好ましくは4:3～3:4、より好ましくは、5:4～1:1、さらに好ましくは1:1)の混合溶媒があげられる。また、用いる溶媒の総量は、例えば化合物(X)が10～600g/L、好ましくは20～200g/L、より好ましくは30～80g/Lの濃度となる量である。

[0036] 塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメキシド、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ー7-ウンデセン(DBU)などがあげられ、好ましくは炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどがあげられ、より好ましくは炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどがあげられる。塩基は、化合物(X)に対して、好ましくは大過剰量、より好ましくは1～30当量、さらに好ましくは1～5当量、さらに好ましくは1

～1.2当量用いられる。また、好ましくは、塩基は適当な量の水に溶解し、例えば1～6mol/L、好ましくは1.5～2.5mol/Lの濃度の水溶液として化合物(X)およびジ-tert-ブチルジカーボネートが溶解している溶液に、激しく攪拌しながら、好ましくは0℃と40℃、より好ましくは0℃と10℃の間の温度でゆっくり添加される。

化合物(X)は、市販品としてまたは例えばジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、25巻、p. 1045(1982年)；シンセシス(Synthesis)、28巻、p. 615(1990年)などに記載の方法に準じて得ることができる。

#### [0037] 工程2

化合物(XII)は、上記工程1で得られる化合物(XI)を、適当な溶媒中、チオセミカルバジドと反応させることにより製造することができる。

具体的には、例えば化合物(XII)は、上記工程1で得られる化合物(XI)を、適当な溶媒に溶解し、好ましくは-10℃と60℃、より好ましくは0℃と20℃の間の温度で、チオセミカルバジドの塩酸水溶液を滴下し、好ましくは室温で、5分間～72時間、好ましくは30分間～4時間攪拌した後、氷冷下30分間～24時間、好ましくは30分間～4時間攪拌し、析出した固体を集め、得られた固体を洗浄し、乾燥させることにより製造することができる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール、アセトニトリル、ジオキササン、DMF、DMA、NMP、ピリジンなどの親水性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、THF、DMEなどの非親水性溶媒、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。好ましくは、親水性溶媒または親水性溶媒と水との混合溶媒があげられ、より好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノールなど、またはこれらと水との混合溶媒があげられ、さらに好ましくはメタノールまたはエタノールなど、またはこれらと水との混合溶媒があげられる。水との混合溶媒が特に好ましく、中でもメタノールまたはエタノールと水との混合溶媒(例えば9:1～1:9、好ましくは8:2～5:5、より好ましくは7:3～6:4(メタノールまたはエタノール:水))がさらに好ましい。用いる溶媒の量は、例えば化合物(XI)が50～600g/L、

好ましくは80～300g/L、より好ましくは100～200g/Lの濃度となる量である。

[0038] チオセミカルバジドは、好ましくは1～5当量、より好ましくは1～3当量、さらに好ましくは1.1～2.2当量用いられる。また、好ましくは、チオセミカルバジドは塩酸酸性水溶液として用いられ、例えば0.5～12mol/L、好ましくは0.5～6mol/L、より好ましくは2～3mol/Lの塩酸にチオセミカルバジドを例えば100g～1kg/L、好ましくは150～300g/L、より好ましくは190～230g/Lの濃度になるように溶解して用いられる。

また、さらに好ましくは、必要に応じ、チオセミカルバジドを例えば使用量の20～90%、好ましくは30～80%、より好ましくは40～60%加えられた時点、または全量が加えられた時点で、別途製造した化合物(XII)の結晶を添加することで、生成した化合物(XII)の結晶化を促進させることができ、より効率的に反応を行うことができる。反応条件によっては、溶媒に溶解した化合物(XII)の安定性は満足いくものでないことがあり、化合物(XII)が生成後、反応溶液から直ちに結晶化させることが好ましい。

上記の好ましい反応条件では、生成物(化合物(XII))は反応混合物中に固体として析出するが、析出した固体は、例えばろ過などの手法により取得することができる。また、得られた固体の洗浄には、例えば反応に用いた溶媒、水またはこれらの混合溶媒などが用いられ、好ましくはこれらの洗浄溶媒は冷却して用いられる。氷冷した水および氷冷した水とメタノールの混合溶媒(1:2～2:1、好ましくは1:1)で洗浄することが好ましい。

得られた固体の乾燥は、例えば減圧下、好ましくは10℃と60℃の間の温度で30分間～72時間行われる。

### [0039] 工程3

化合物(IA)は、化合物(XII)を溶媒中、塩基の存在下、 $R^3COX$ (式中、 $R^3$ およびXは前記と同義である)または $(R^3CO)_2O$ (式中、 $R^3$ は前記と同義である)と反応させることにより製造することができる。

具体的には、例えば化合物(IA)は、化合物(XII)を適当な溶媒に加え、塩基の存在下、 $R^3COX$ (式中、 $R^3$ およびXは前記と同義である)または $(R^3CO)_2O$ (式中、 $R^3$

は前記と同義である)を好ましくは0℃と30℃の間の温度でゆっくり添加し、好ましくは0℃と60℃、より好ましくは5℃と40℃の間の温度で、5分間～72時間、好ましくは30分間～10時間反応させることにより製造することができる。化合物(IA)の単離は、好ましくは反応混合物に、塩酸を添加し、必要により水相を除去した後、水を滴下して、析出した固体を集め、得られた固体を洗浄し、乾燥させることにより行うことができる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジンなどの親水性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、THF、DMEなどの非親水性溶媒、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。好ましくは、親水性溶媒があげられ、より好ましくはアセトニトリル、プロピオニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ピリジンなどがあげられ、さらに好ましくはアセトニトリルがあげられる。用いる溶媒の量は、例えば化合物(XII)の濃度が30～600g/L、好ましくは50～300g/L、より好ましくは80～120g/Lの濃度となるような量である。

[0040] 塩基としては、例えば酢酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、DBUなどがあげられ、好ましくはピリジンなどがあげられる。該塩基は、化合物(XII)に対して好ましくは2～12当量、より好ましくは2.5～5当量用いられる。

$R^3COX$ としては、例えば、 $R^3COCl$ 、 $R^3COBr$ などがあげられ、化合物(XII)に対して好ましくは2～10当量、より好ましくは2.5～3.5当量用いられる。 $(R^3CO)_2O$ は、化合物(XII)に対して好ましくは2～10当量、より好ましくは2.5～3.5当量用いられる。これらは、好ましくは、化合物(XII)、塩基および溶媒の混合物中に、氷冷下、攪拌しながら滴下して加えられる。

析出した固体の取得は、例えばろ過などの手法を用いることができる。

得られた固体の洗浄は、例えば水または反応に用いた溶媒、あるいはこれらの混合溶媒などを用いることができ、これらは冷却して用いることが好ましい。冷やした反

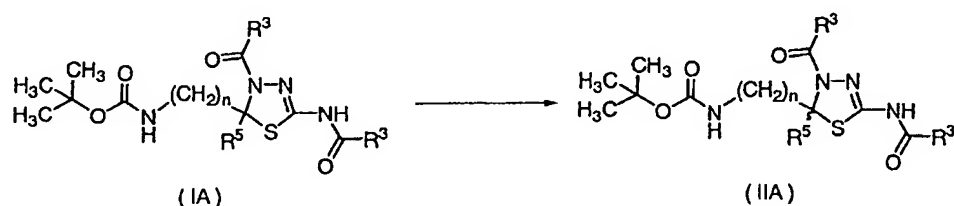
応に用いた溶媒と水との混合溶媒(30:1~1:1、好ましくは15:1~5:1)で洗浄し、続けて冷水で洗浄することが好ましい。

得られた固体の乾燥は、例えば減圧下、好ましくは10℃と70℃の間の温度で1~72時間行われる。

#### [0041] 製造法6

化合物(II)のうち、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ が $R^3$ と同一の低級アルキルであり、 $R^4$ がtert-ブトキシカルボニルアミノである化合物(IIA)は、製造法5などで得られる化合物(IA)を用い、例えば製造法2に記載の方法に従い製造することもできる。

[化11]

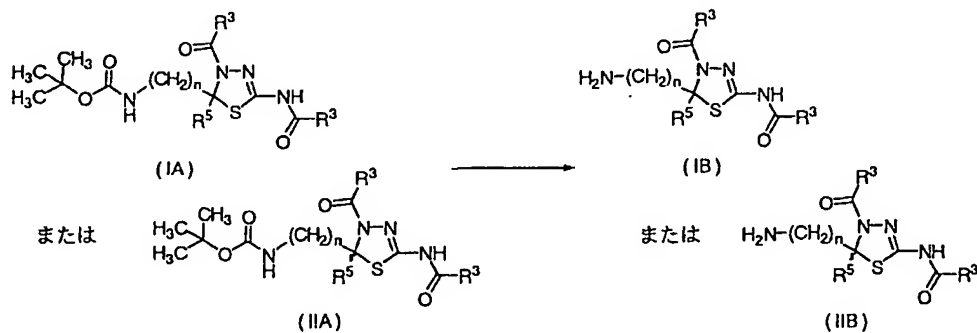


(式中、 $n$ 、 $R^3$ および $R^5$ はそれぞれ前記と同義である)

#### [0042] 製造法7

化合物(I)および(II)のうち、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ が $R^3$ と同一の低級アルキルであり、 $R^4$ がアミノである化合物(IB)および(IIB)は、以下の工程に従い製造することもできる。

[化12]



(式中、 $n$ 、 $R^3$ および $R^5$ はそれぞれ前記と同義である)

化合物(IB)または(IIB)は、製造法1、2、3、5、6などにより得られる化合物(IA)ま

たは(IIA)を適当な酸で処理することにより製造することができる。

[0043] 具体的には、例えば化合物(IB)または(IIB)の塩酸塩は、製造法1、2、3、5、6などにより得られる化合物(IA)または(IIA)を、必要により適当な溶媒に溶解し、例えば塩化水素を含む溶液で処理することにより製造することができる。処理は、好ましくは0℃と60℃、より好ましくは5℃と40℃の間の温度で、5分間～72時間、好ましくは1～12時間行われ、必要により氷冷下、さらに10分間～4時間攪拌することにより行われる。化合物(IB)または(IIB)の塩酸塩の単離は、例えば、好ましくは混合物中に析出した固体を集め、必要により洗浄し乾燥させることにより行われる。

塩化水素を含む溶液としては、例えば酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、メタノール、エタノール、ジオキサンなどに塩化水素が例えば1～12mol/L、好ましくは1～8mol/L、より好ましくは2～6mol/Lの濃度で溶解した溶液があげられる。好ましくは、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルなどの溶媒、より好ましくは酢酸エチルに塩化水素が例えば1～12mol/L、好ましくは1～8mol/L、より好ましくは2～6mol/Lの濃度で溶解した溶液があげられ、4mol/L塩化水素－酢酸エチルなどが特に好ましい。

化合物(IA)または(IIA)を溶解する溶媒としては、例えば上記の塩化水素を含む溶液と同じ溶媒があげられ、具体的には好ましくは酢酸エチルなどがあげられる。

固体を取得する方法としては、例えばろ過などの手法を用いることができる。

得られた固体の洗浄は、好ましくは冷やした上記の塩化水素を含む溶液と同じ溶媒、具体的には好ましくは冷酢酸エチルなどを用いて行われる。

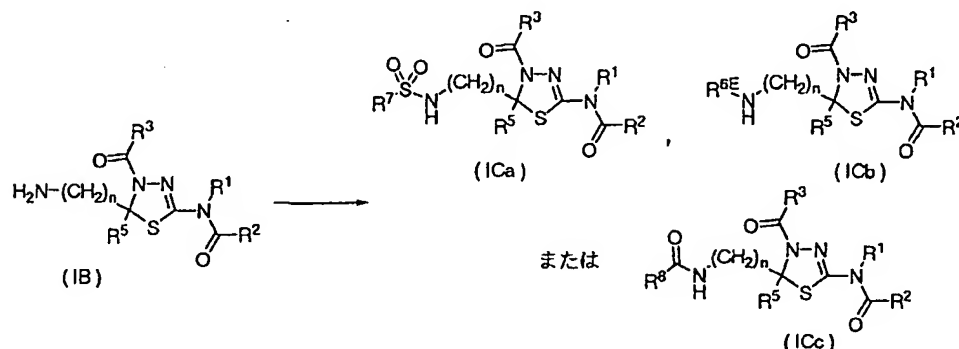
得られた固体の乾燥は、例えば減圧下、好ましくは10℃と120℃、より好ましくは20～100℃、さらに好ましくは30～80℃の間の温度で1～72時間、好ましくは1～24時間行われる。

#### [0044] 製造法8

化合物(I)のうち、 $R^4$ が $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^7$ (式中、 $R^7$ は前記と同義である)、 $\text{NHR}^{6a}$ [式中、 $R^{6a}$ は $R^6$ の定義のうちの(a)ヒドロキシ、低級アルコキシおよび $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ (式中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ前記と同義である)からなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルを表す]または $\text{NHCOR}^8$ (式中

、 $R^8$ は前記と同義である)である化合物(ICa)、(ICb)または(ICc)は、以下の工程に従い製造することもできる。

[化13]



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^{6E}$ および $R^8$ はそれぞれ前記と同義である)

化合物(ICa)は、製造法1、2、4、7などで得られる化合物(IB)を、適当な溶媒中、1～20当量、好ましくは1～5当量の $R^7SO_2X$ (式中、 $R^7$ および $X$ はそれぞれ前記と同義である)または $(R^7SO_2)_2O$ (式中、 $R^7$ は前記と同義である)と、必要により0.5～20当量、好ましくは1～5当量の塩基の存在下、 $-20^{\circ}C$ と $150^{\circ}C$ 、好ましくは $-10^{\circ}C$ と $30^{\circ}C$ の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0045] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、DBUなどがあげられる。

化合物(ICb)は、製造法1、2、4、7などで得られる化合物(IB)を、適当な溶媒中、1～20当量の $R^{6E}X$ (式中、 $R^{6E}$ および $X$ はそれぞれ前記と同義である)と、必要により0.5～20当量の塩基の存在下、 $-20^{\circ}C$ と $150^{\circ}C$ の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、

DMA、NMP、ピリジンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、DBUなどがあげられる。

- [0046] また別法として化合物(ICb)は、製造法1、2、4、7などで得られる化合物(IB)を、適当な溶媒中、好ましくは1~20当量、より好ましくは1~5当量の $R^{6E}$ に対応するケトンまたはアルデヒド(例えば、 $R^{6E}$ がメチルの場合はホルムアルデヒド、エチルの場合はアセトアルデヒド、イソプロピルの場合はアセトンなど)と、好ましくは1~20当量、より好ましくは1~5当量の還元剤、および好ましくは1~20当量、より好ましくは1~5当量の酸の存在下、 $-20^{\circ}\text{C}$ と $150^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウムなどがあげられる。

酸としては、例えば塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などがあげられる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

- [0047] 化合物(ICc)は、製造法1、2、4、7などで得られる化合物(IB)を、無溶媒でまたは適当な溶媒中、1~20当量の $R^8\text{COX}$ (式中、 $R^8$ およびXはそれぞれ前記と同義である)または $(R^8\text{CO})_2\text{O}$ (式中、 $R^8$ は前記と同義である)と、必要により0.5~20当量の塩基の存在下、 $-20^{\circ}\text{C}$ と $150^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロ

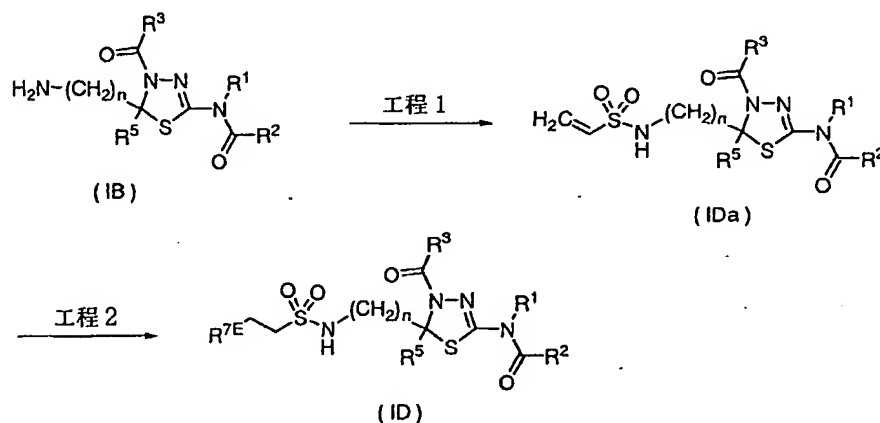
ピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、DBUなどがあげられる。

化合物(IB)の代わりに製造法2、7などで得られる化合物(IIB)を用いることで、上記と同様な操作を行うことにより、化合物(IIB)と同じ立体配置を有する化合物(ICa)～(ICb)を製造することができる。

#### [0048] 製造法9

化合物(I)のうち、 $R^4$ が $\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{7E}$ 〔式中、 $R^{7E}$ は $R^7$ で定義された低級アルキルの置換基における( $\alpha$ )ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよび低級アルキルアミノからなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキルチオ；( $\beta$ )ヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキル、オキソ、ヒドロキシ、スルファニル、アミノ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、ホルミルおよび低級アルカノイルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい含窒素複素環基；または( $\delta$ ) $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 〔式中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はそれぞれ前記と同義である)を表す〕である化合物(ID)は、以下の工程に従い製造することもできる。

#### [化14]



(式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ および $R^{7E}$ はそれぞれ前記と同義である)

#### [0049] 工程1.

化合物(IDa)は、製造法1、2、4、7などで得られる化合物(IB)を、無溶媒でまたは適当な溶媒中、必要により好ましくは1～20当量の塩基の存在下、1～20当量、好ましくは1～5当量の $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ と、 $-20^\circ\text{C}$ と $150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-10^\circ\text{C}$ ～ $30^\circ\text{C}$

の間の温度で、5分間～72時間、好ましくは5分間から5時間反応させることにより製造することができる。好ましくは、化合物(1B)は塩酸塩などの酸付加塩として用いることもでき、その場合、塩基は2当量以上用いることが好ましい。

溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、N, N'-ジメチルイミダゾリジノン(DMI)、ピリジンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。酢酸エチル、アセトニトリルなどが特に好ましい。

塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N-メチルピペリジン、N, N'-ジメチルピペラジン、DBUなどがあげられる。

#### [0050] 工程2

化合物(ID)は、上記工程1で得られる化合物(IDa)を、無溶媒でまたは適当な溶媒中、必要により1～10当量の塩基の存在下、1当量～大過剰量、好ましくは5～100当量、より好ましくは10～20当量の $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$ (式中、 $\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{12}$ はそれぞれ前記と同義である)、水素原子と結合している少なくとも1つの窒素原子を有するヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキル、オキシ、ヒドロキシ、スルファニル、アミノ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、ホルミルおよび低級アルカノイルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい含窒素複素環化合物または $\text{R}^{7\text{EA}}\text{SH}$ (式中、 $\text{R}^{7\text{EA}}$ は $\text{R}^7$ で定義された低級アルキルの置換基における( $\alpha$ )ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノからなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキルチオにおける該置換基を有していてもよい低級アルキル部分を表す)と、 $-10^{\circ}\text{C}$ と $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}$ と $40^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

[0051] 溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル

、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。メタノール、エタノールなど、またはこれらと水との混合溶媒が好ましい。

塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキド、カリウム tert-ブトキド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、DBUなどがあげられる。

化合物(0)のうち、 $R^0$ がハロゲン、ヒドロキシ、シアノおよび低級アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアリールである化合物(III)は以下の方法により製造することができる。

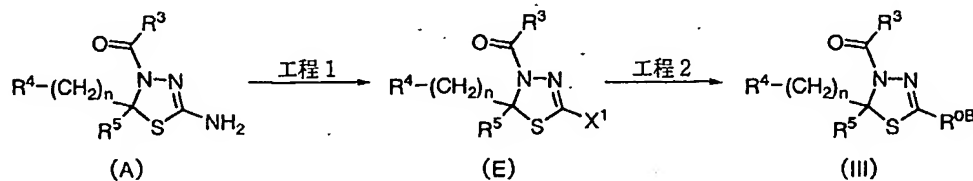
#### 製造法10

化合物(III)は、WO2005/035512に記載の方法で、またはそれに準じて製造することができる。

#### [0052] 製造法11

化合物(III)は、WO2003/051854、WO2004/092147、WO2004/111024などに記載の方法でまたはそれに準じて得られる化合物(A)から、以下の工程に従い製造することができる。

#### [化15]



[式中、 $X^1$ は塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表し、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{0B}$ は $R^0$ の定義のうちのハロゲン、ヒドロキシ、シアノおよび低級アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアリールを表す]

#### [0053] 工程1

化合物(E)はジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー・ケミカル・コミュニケーションズ(J. Chem. Soc. Chem. Commun. ), 8巻, p. 873(1998年)などに記載の方法でまたはそれらに準じて製造することができる。

すなわち、化合物(E)は、化合物(A)を無溶媒または適当な溶媒中、1～30当量の例えば亜硝酸ナトリウム、亜硝酸tert-ブチルなどの亜硝酸化合物と、必要に応じて0.1～50当量の適当な酸の存在下、 $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間～48時間反応させることにより対応するジアゾニウム塩を調製し、次いで適当な溶媒中1～30当量の例えばハロゲン化銅、ヨウ素などと、必要に応じてヨウ化カリウムを1～30当量添加して、 $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $200^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間～48時間反応させることにより製造することができる。

各反応で用いられる適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、水などがあげられ、これらを単独または混合して用いることができる。適当な酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などがあげられる。ハロゲン化銅としては、例えば塩化銅、臭化銅、ヨウ化銅などがあげられる。これらハロゲン化銅は、例えば硫酸銅水溶液に塩化ナトリウム、臭化ナトリウムなどを加えた後、亜硝酸ナトリウムで還元することにより調製することができ、単離することなくそのまま本工程に使用することもできる。

さらに、ジアゾニウム塩を単離することなく、ワンポットでハロゲン化銅と反応させ、化合物(E)を製造することもできる。すなわち、化合物(A)、1～30当量の上記で例示した亜硝酸化合物および1～30当量の上記で例示したハロゲン化銅、ヨウ素、ヨウ化カリウムなどの混合物を、上記で例示した適当な溶媒中、 $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $200^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間～48時間反応させることにより化合物(E)を製造することもできる。

#### [0054] 工程2

化合物(III)は、上記の工程1で得られる化合物(E)と1～30当量の $(\text{R}^{\text{OB}})_p \text{M} (\text{R}^{\text{A}})_q$  (式中、 $\text{R}^{\text{OB}}$ は前記と同義であり、Mはスズ、亜鉛、ホウ素、ケイ素、アルミニウム、ジルコニウム、銅または水銀の各原子を表し、 $\text{R}^{\text{A}}$ はヒドロキシ、前記と同義のハロゲン、前記と同義の低級アルキル、前記と同義の低級アルコキシ、前記と同義のアリールまたは前記と同義のアリールオキシを表し、pおよびqは同一または異なって1または2を表し、rは0～3の整数を表す)とを、適当な溶媒中、0.001～1当量の遷移金属触媒の存在下、 $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $200^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間～80時間反応させることにより製

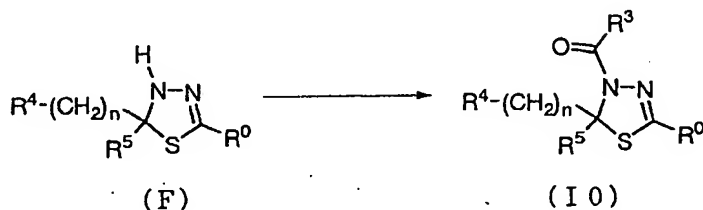
造することができる。このとき、0.01～30当量の適当な添加物を加え、反応を促進させることもできる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。遷移金属触媒としては、例えば酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム、臭化パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムなどのパラジウム触媒、塩化ニッケル、ニッケルアセチルアセトナート、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル、臭化ニッケルなどのニッケル触媒などがあげられる。適当な添加物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、酸化銀、ヨウ化銅、塩化リチウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフロリドなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

#### [0055] 製造法12

化合物(I0)は、化合物(I0)のうちWO2003/051854、WO2004/092147、WO2004/111024、WO2005/035512などに記載の方法で得られるR<sup>2</sup>が水素原子である化合物(F)より、以下の工程に従い製造することができる。

#### [化16]



(式中、R<sup>0</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ前記と同義である)

化合物(F)と1～30当量のR<sup>3</sup>COX(式中、R<sup>3</sup>およびXは前記と同義である)または(R<sup>3</sup>CO)<sub>2</sub>O(式中、R<sup>3</sup>は前記と同義である)とを、無溶媒でまたは適当な溶媒中、0.0

1～50当量の適当な塩基の存在下または非存在下、 $-50^{\circ}\text{C}$ ～用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～48時間反応させることにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1, 4-ジオキサン、DMF、NMPなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水酸化リチウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、DBU、4-ジメチルアミノピリジンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

[0056] 化合物(0)および(00)の中には、幾何異性体、光学異性体などの立体異性体、位置異性体、互変異性体などが存在し得るものもあるが、本発明の再狭窄の治療および／または予防剤には、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができる。

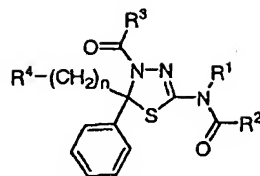
化合物(0)または(00)の塩を取得したいとき、化合物(0)または(00)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(0)または(00)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

また、化合物(0)、(00)および(IV)ならびにそれらの薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の再狭窄の治療および／または予防剤に使用することができる。

化合物(0)および(00)の具体例を第1表～第9表に示す。ただし、本発明の再狭窄の治療および／または予防剤に使用される化合物(0)および(00)はこれらに限定されるものではない。

[0057] [表1]

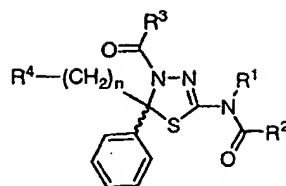
第1表



参考例 番号	化合物 番号	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	1	3	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
2	2	3	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
3	3	2	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4	4	2	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
5	5	2		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
6	6	2	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
7	7	2		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
8	8	3	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9	9	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
10	10	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
11	11	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
12	12	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
13	13	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
14	14	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHOH
15	15	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHOCH <sub>3</sub>
16	16	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
17	17	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
18	18	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(OH)CH <sub>3</sub>
19	19	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>

[0058] [表2]

第2表

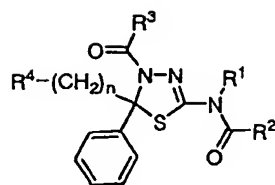


参考例 番号	化合物 番号	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
20	a	2	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
21	b	2	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
22	c	2		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
23	d	2	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
24	e	2		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
25	f	2	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
26*	g	2		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
27	h	2		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
28*	i	2	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
29*	j	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
30*	k	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
31	l	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
32	m	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
33	n	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
34*	o	3	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
35*	p	2	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
36*	q	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHOH
37	r	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHOCH <sub>3</sub>
38	s	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
39	t	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
40	u	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(OH)CH <sub>3</sub>
41	v	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>
42*	w	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
43	x	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHCOOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>

\*: 比旋光度未測定

[0059] [表3]

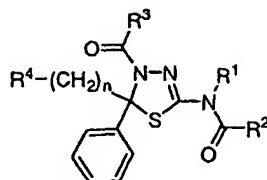
第3表



参考例 番号	化合物 番号	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
44	21	2	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
45	22	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHCOOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
46	23	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHOH
47	24	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
48	25	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
49	26	2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

[0060] [表4]

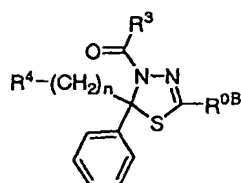
第4表



参考例 番号	化合物 番号	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
50	50	1	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
51	51	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
52	52	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
53	53	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
54	54	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>
55	55	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N <sup>H</sup> —
56	56	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCOCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
57	57	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N <sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sup> —
58	58	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
59	59	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
60	60	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
61	61	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
62	62	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
63	63	2	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NCO—
64	64	3	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
65	65	3	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>
66	66	3	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
67	67	3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
68	68	3	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
69	69	3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
70	70	3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
71	71	2	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
72	72	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

[0061] [表5]

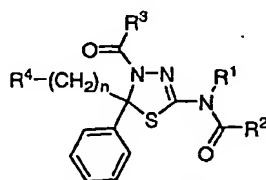
第5表



参考例 番号	化合物 番号	n	R <sup>0B</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
73	73	1		CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
74	74	1		CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
75	75	1		CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

[0062] [表6]

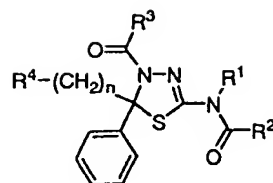
第6表



参考例 番号	化合物 番号	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
76	76	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
77	77	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
78	78	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
79	79	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
80	80	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>
81	81	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
82	82	1		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
83	83	1		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
84	84	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —S—
85	85	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —S—
86	86	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —O—

[0063] [表7]

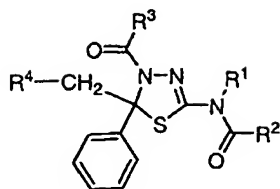
第7表



参考例 番号	化合物 番号	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
87	87	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
88	88	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
89	89	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
90	90	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
91	91	3	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
92	92	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH
93	93	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
94	94	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
95	95	3	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>

[0064] [表8]

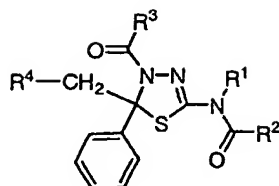
第8表



実施例 番号	化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
15	100	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—C(=O)CH <sub>3</sub>
16	101	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—OH
17	102	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—
18	103	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—O
19	104	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—S
20	105	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—NH
21	106	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—
22	107	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—C(=O)
23	108	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—C(=O)O
24	109	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—
25	110	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	—NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—

[0065] [表9]

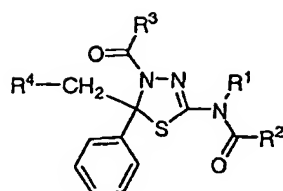
第8表つづき



実施例 番号	化合物 番号	R¹	R²	R³	R⁴
26	111	H	C(CH₃)₃	C(CH₃)₃	—NHSO₂(CH₂)₂—N<img alt="pyrimidine ring" data-bbox="745 265 785 295"/>
27	112	H	C(CH₃)₃	C(CH₃)₃	—NHSO₂(CH₂)₂—N<img alt="pyrimidine ring" data-bbox="745 305 785 335"/>
28	113	H	C(CH₃)₃	C(CH₃)₃	—NHSO₂(CH₂)₂—N<img alt="pyrimidine ring" data-bbox="745 345 785 375"/>
29	114	H	C(CH₃)₃	C(CH₃)₃	—NHSO₂(CH₂)₂—N<img alt="2-methylpyrimidine ring" data-bbox="745 385 785 425"/>
30	115	H	C(CH₃)₃	CH₃	—NHSO₂(CH₂)₂—N<img alt="pyridine ring" data-bbox="745 435 785 465"/>
31	116	CH₂CH₂CH₂CH₂	CH₃	CH₃	—NHSO₂(CH₂)₂—N<img alt="pyridine ring" data-bbox="745 475 785 505"/>
32	117	H	C(CH₃)₃	C(CH₃)₃	—NHSO₂(CH₂)₂—N<img alt="piperidine ring" data-bbox="745 515 785 545"/>
33	118	H	C(CH₃)₃	C(CH₃)₃	—NHSO₂(CH₂)₂—N<img alt="piperidine ring" data-bbox="745 555 785 585"/>
34	119	H	C(CH₃)₃	C(CH₃)₃	—NHSO₂(CH₂)₂—N<img alt="4-hydroxypiperidine ring" data-bbox="745 595 785 625"/>
35	120	H	C(CH₃)₃	C(CH₃)₃	—NHSO₂(CH₂)₂—N<img alt="pyrrolidine ring" data-bbox="745 635 785 665"/>
36	121	H	C(CH₃)₃	C(CH₃)₃	—NHSO₂(CH₂)₂—N<img alt="2-isopropylpyrimidine ring" data-bbox="745 675 785 725"/>

[0066] [表10]

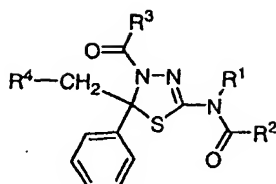
第8表つづき



実施例 番号	化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
37	122	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
38	123	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
39	124	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
40	125	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
41	126	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
42	127	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
43	128	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
44	129	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
45	130	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
46	131	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	

[0067] [表11]

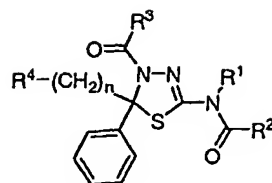
第8表つづき



実施例 番号	化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
47	132	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
48	133	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
49	134	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
50	135	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
51	136	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
52	137	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
53	138	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	

[0068] [表12]

第9表



実施例 番号	化合物 番号	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
54	139	1	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	

[0069] 次に、化合物(0)および(00)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

#### 試験例1: ヒト血管平滑筋細胞に対する細胞増殖阻害試験

ヒト血管平滑筋細胞として、正常ヒト大動脈血管平滑筋細胞(Cambrex社、カタログ番号C-2571)を使用した。細胞の培養には、5%ウシ胎児血清(倉敷紡績社、カタログ番号KS-6150)、0.5ng/mL ヒト組換え型上皮成長因子(倉敷紡績社、カタログ番号KS-6150)、2ng/mL ヒト組換え型塩基性線維芽細胞増殖因子(倉敷紡績社、カタログ番号KS-6150)、5μg/mL インスリン(倉敷紡績社、カタログ番号KS-6150)、50μg/mL ゲンタマイシン(倉敷紡績社、カタログ番号KS-6150)および50ng/mL アンフォテリシンB(倉敷紡績社、カタログ番号KS-6150)を含むHuMedia-SB2基礎培地(倉敷紡績社、カタログ番号KS-2150S)を使用した。細胞は37℃、5%炭酸ガス条件下で培養した。

正常ヒト大動脈血管平滑筋細胞(1000細胞/ウェル)を96ウェルプレート(ヌンク社、カタログ番号167008)に播種し、一晚培養した。段階的に希釈した試験化合物を加えて、さらに72時間培養した(最終容量100μL/ウェル)。各ウェルにCell Proliferation Kit II(XTT)(ロシュ・ダイアグノスティックス社、カタログ番号1465015)のXTT標識混合液を50μL加えて、37℃でインキュベートした。4時間後に490nm(対照波長655nm)での吸光度をプレートリーダー(モレキュラーデバイス社、SpectraMax 340PC<sup>384</sup>)で測定した。溶媒[ジメチルスルホキシド(DMSO)]で処理したコントロールウェルの細胞の72時間での増殖率を100%として、試験化合物で処

理したウェルの細胞の増殖率を計算した。試験化合物の濃度とそのときの細胞増殖率のプロットから、50%増殖阻害濃度 $GI_{50}$ 値を算出した。

- [0070] 化合物1、2、a、b、d、e、h、j、l、m、nおよびoは正常ヒト大動脈血管平滑筋細胞に対し、 $GI_{50}$ 値で $10\mu\text{mol/L}$ 以下の阻害活性を示した。また、化合物i、k、8、24、25、50～75、78、95、108～111、113、114、117～124、127、128、130および136～138も $GI_{50}$ 値で $10\mu\text{mol/L}$ 以下の阻害活性を示した。

さらに、化合物mなどは対応するラセミ混合物である化合物12などと比較し、より強い阻害活性を示した。

本試験により、化合物(0)および(00)は、正常ヒト大動脈血管平滑筋細胞に対して、細胞増殖阻害活性を有すると考えられる。即ち、化合物(0)および(00)は、再狭窄の治療および／または予防剤として有用であると考えられる。

- [0071] 化合物(0)、(00)もしくは(IV)またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(0)、(00)もしくは(IV)またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の医薬成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。ステントへの適用も可能である。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがあげられる。また、薬物をステントに塗布した薬剤溶出ステントなどもあげられる。

- [0072] 経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖、マンニトールなどの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤および希釈剤、防腐剤、フレーバー類などから選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物(0)、(00)もしくは(IV)またはその薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人1人あたり、1回につき0.01~1000mg、好ましくは0.05~500mgの範囲で、1日1回ないし数回、または数日~1または2週間間隔で1回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、通常成人1人当たり0.001~1000mg、好ましくは0.01~300mgを1日1回ないし数回、または数日間隔あるいは1~3週間間隔で1回投与する。また、投与方法としては、急速静注、1日1~24時間の範囲での静脈内持続投与などがあげられる。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

## 実施例

[0073] 以下に、実施例および参考例により、本発明を詳細に説明する。

参考例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル( $^1\text{H}$  NMR)は、270 MHzまたは300 MHzで測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

[0074] 実施例1

### 錠剤(化合物3)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物3、40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠

用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得る。

[表13]

処方	化合物3	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

## [0075] 実施例2

## 錠剤(化合物4)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物4、40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得る。

[表14]

処方	化合物4	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

## [0076] 実施例3

## 錠剤(化合物7)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物7、40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得る。

0mgを含有する)を得る。

[表15]

処方	化合物7	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

[0077] 実施例4

注射剤(化合物3)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物3、1gおよびD-マンニトール5gを注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを7に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり活性成分2mgを含有する)を得る。

[表16]

処方	化合物3	2	mg
	D-マンニトール	10	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2.00	mL

[0078] 実施例5

注射剤(化合物9)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物9、1gおよびD-マンニトール5gを注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを7に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり活性成分2mgを含有する)を得る。

[表17]

処方	化合物 9	2	mg
	D-マンニトール	10	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2.00	mL

## [0079] 実施例6

## 注射剤(化合物12)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物12、1gおよびD-マンニトール5gを注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを7に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり活性成分2mgを含有する)を得る。

[表18]

処方	化合物 12	2	mg
	D-マンニトール	10	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2.00	mL

## [0080] 実施例7

## 錠剤(化合物a)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物a、40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得る。

[表19]

処方	化合物a	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

## [0081] 実施例8

## 錠剤(化合物d)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物d、40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得る。

## [表20]

処方	化合物d	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

## [0082] 実施例9

## 錠剤(化合物e)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物e、40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得る。

## [表21]

処方	化合物 e	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

## [0083] 実施例10

## 錠剤(化合物l)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物l、40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得る。

## [表22]

処方	化合物 l	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

## [0084] 実施例11

## 錠剤(化合物m)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物m、40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得る。

## [表23]

処方	化合物m	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

## [0085] 実施例12

## 注射剤(化合物a)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物a、1gおよびD-マンニトール5gを注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを7に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり活性成分2mgを含有する)を得る。

[表24]

処方	化合物a	2	mg
	D-マンニトール	10	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2.00	mL

## [0086] 実施例13

## 注射剤(化合物l)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物l、1gおよびD-マンニトール5gを注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを7に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり活性成分2mgを含有する)を得る。

[表25]

処方	化合物 1	2	mg
	D-マンニトール	10	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2.00	mL

## [0087] 実施例14

## 注射剤(化合物m)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物m、1gおよびD-マンニトール5gを注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを7に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり活性成分2mgを含有する)を得る。

[表26]

処方	化合物m	2	mg
	D-マンニトール	10	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2.00	mL

## [0088] 実施例15～53

## 化合物100～138

化合物100～138は、参考例47と同様にして、それぞれ対応する参考例10で得られる化合物10{N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-エテンスルホニルアミノメチル-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド}、WO2004/092147で得られるN-[4-アセチル-5-エテンスルホニルアミノメチル-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドまたはN-{2-[3-アセチル-5-(2-オキシペリジノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]メチル}ビニルスルホンアミドとスルファニル化合物とをマイケル付

加反応に付し、次いで必要に応じ保護基の除去などの反応に付すことにより合成した。

[0089] [表27]

実施例 番号	化合物 番号	APCI-MS m/z	収率 %	実施例 番号	化合物 番号	APCI-MS m/z	収率 %
15	100	-	57	16	101	526 (M+1) <sup>+</sup>	-
17	102	552 (M+1) <sup>+</sup>	-	18	103	554 (M+1) <sup>+</sup>	-
19	104	570 (M+1) <sup>+</sup>	-	20	105	567 (M+1) <sup>+</sup>	-
21	106	610 (M+1) <sup>+</sup>	-	22	107	566 (M+1) <sup>+</sup>	-
23	108	554 (M+1) <sup>+</sup>	79	24	109	535 <sup>1</sup> (M+1) <sup>+</sup>	77
25	110	535 (M+1) <sup>+</sup>	85	26	111	536 (M+1) <sup>+</sup>	85
27	112	536 (M+1) <sup>+</sup>	54	28	113	536 (M+1) <sup>+</sup>	22
29	114	550 (M+1) <sup>+</sup>	57	30	115	494 (M+1) <sup>+</sup>	16
31	116	492 (M+1) <sup>+</sup>	5	32	117	538 (M+1) <sup>+</sup>	72
33	118	536 (M+1) <sup>+</sup>	36	34	119	554 (M+1) <sup>+</sup>	81
35	120	554 (M+1) <sup>+</sup>	88	36	121	578 (M+1) <sup>+</sup>	92
37	122	568 (M+1) <sup>+</sup>	46	38	123	550 (M+1) <sup>+</sup>	43
39	124	567 (M+1) <sup>+</sup>	70	40	125	598 (M+1) <sup>+</sup>	68
41	126	552 (M+1) <sup>+</sup>	88	42	127	564 (M+1) <sup>+</sup>	17
43	128	582 (M+1) <sup>+</sup>	89	44	129	494 (M+1) <sup>+</sup>	10
45	130	497 (M+1) <sup>+</sup>	83	46	131	593 (M+1) <sup>+</sup>	79
47	132	612 (M+1) <sup>+</sup>	36	48	133	553 (M+1) <sup>+</sup>	75
49	134	537 (M+1) <sup>+</sup>	64	50	135	552 (M+1) <sup>+</sup>	33
51	136	566 (M+1) <sup>+</sup>	36	52	137	551 (M+1) <sup>+</sup>	34
53	138	526 (M+1) <sup>+</sup>	28				

[0090] 実施例54

## 化合物139

化合物139は、WO2004/092147に記載の方法に準じて合成した。

化合物139 APCI-MS m/z: 628 (M+1)<sup>+</sup>.

## [0091] 参考例1～13(化合物1～13)

化合物1～13は、それぞれWO2003/051854またはWO2004/111024に記載の方法に従って合成した。

## 参考例14～19(化合物14～19)

化合物14～19は、それぞれWO2003/051854またはWO2004/111024に記載の方法で、またはそれらに準じて合成できる。

## 参考例20

化合物a: (－)－N－[4－(2, 2－ジメチルプロピオニル)－5－(2－メタンスルホニルアミノエチル)－5－フェニル－4, 5－ジヒドロ－1, 3, 4－チアジアゾール－2－イル]－2, 2－ジメチルプロパンアミド

工程1: (S)－(+)－2－フェニルプロピオン酸(4.88 g, 32.5 mmol)をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、塩化チオニル(30 mL)を加え、室温で4時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮した後、得られた残渣をジクロロメタン(10 mL)に溶解した(ジクロロメタン溶液)。次いで、WO2003/051854に記載の方法に従って得られたN－{2－[5－アミノ－3－(2, 2－ジメチルプロピオニル)－2－フェニル－2, 3－ジヒドロ－1, 3, 4－チアジアゾール－2－イル]エチル}メタンスルホンアミド(4.93 g, 12.8 mmol)をジクロロメタン(15 mL)およびピリジン(3.1 mL)に溶解し、上記のジクロロメタン溶液を加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣にクロロホルム(50 mL)およびジイソプロピルエーテル(10 mL)を加え攪拌し、析出した粉末を濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/アセトン/n－ヘキサン/酢酸エチル=9/1/1/1, 9/1/6.5/3.5, 9/1/7/3, 次いで9/1/5/5)で繰り返し精製し、先に溶出する画分としてN－[4－(2, 2－ジメチルプロピオニル)－5－(2－メタンスルホニルアミノエチル)－5－フェニル－4, 5－ジヒドロ－1, 3, 4－チアジアゾール－2－イル]－2－フェニルプロ

パンアミドの一方のジアステレオマー(2.48 g, 38%)、および後で溶出する画分として N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2-フェニルプロパンアミドのもう一方のジアステレオマー(2.80 g, 43%)を得た。

先に溶出するN-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2-フェニルプロパンアミドの一方のジアステレオマー:<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (s, 9H), 1.53 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.67 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.45 (br t, 1H), 7.20-7.49 (m, 10H), 7.75 (s, 1H).

APCI-MS m/z: 515 (M-H)<sup>-</sup>.

後で溶出するN-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2-フェニルプロパンアミドのもう一方のジアステレオマー:<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.25 (s, 9H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.63 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.67 (br t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.17-7.52 (m, 10H), 7.99 (s, 1H).

APCI-MS m/z: 515 (M-H)<sup>-</sup>.

- [0092] 工程2: 上記工程1で得られた先に溶出するN-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2-フェニルプロパンアミドの一方のジアステレオマー(2.28 g, 4.41 mmol)をメタノール(100 mL)に溶解し、塩化セリウム・7水和物(1.64 g, 4.41 mmol)および水素化ホウ素ナトリウム(6.68 g, 0.176 mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。混合物に水素化ホウ素ナトリウム(20.04 g, 0.5297 mmol)およびメタノール(250 mL)を3回に分けて加えながら、室温でさらに2時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルおよび1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/アセトン/n-ヘキサン/酢酸エ

チル=9/1/7/3 → 9/1/5/5)で精製した。この操作を繰り返し行い、得られた粗生成物(計0.802 g, 2.09 mmol)を、エタノール(20 mL)およびn-ヘキサン(200 mL)の混合溶媒に溶解し、析出した固体を濾別し、濾液を濃縮することにより、光学活性なN-{2-[5-アミノ-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]エチル}メタンスルホンアミド(0.647 g, 23%)を得た。

工程3: 上記工程2で得られた光学活性なN-{2-[5-アミノ-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]エチル}メタンスルホンアミド(90 mg, 0.23 mmol)をジクロロメタン(4 mL)に溶解し、ピリジン(0.224 mL, 2.77 mmol)および塩化トリメチルアセチル(0.288 mL, 2.33 mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液に水および1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1 → 2/1)で精製した後、得られたシロップにエタノール次いでn-ヘキサンを加え、上澄みをデカンテーション操作により分離し析出した固体を得た。次いでジイソプロピルエーテルを加えて攪拌することにより得られた固体を粉末化し、化合物a{(—)-N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド}(60 mg, 55%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.21-3.44 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 1H), 4.45 (br s, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.97 (br s, 1H).

APCI-MS m/z: 467 ( $\text{M}-1$ )<sup>+</sup>.

融点: 204.0-206.0°C.

比旋光度: 得られた化合物のメタノール溶液のナトリウムD線(波長: 589.3nm)に対する20°Cにおける比旋光度は-の値を示した。

#### [0093] 参考例21

化合物b: (—)-N-[5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4-

プロピオニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド

工程1: 参考例20の工程1と同様にして、WO2003/051854に記載の方法に従って得られたN-[2-(5-アミノ-2-フェニル-3-プロピオニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]メタンスルホンアミド(10.7 g, 30.0 mmol)、ならびに(R)-(-)-2-フェニルプロピオン酸(10.5 g, 69.9 mmol)および塩化チオニルより調製した塩化(R)-(-)-2-フェニルプロピオニルより、N-[5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4-プロピオニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2-フェニルプロパンアミドをジアステレオマー混合物(13.3 g, 92%)として得た。この一部(3.89 g, 7.96 mmol)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/アセトニトリル/n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1/1/1)で精製することにより、後で溶出する画分としてN-[5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4-プロピオニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2-フェニルプロパンアミドの一方のジアステレオマー(0.861 g, 22%)、および先に溶出する画分としてN-[5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4-プロピオニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2-フェニルプロパンアミドのもう一方のジアステレオマー(0.802 g, 20%)を得た。

工程2: 参考例20の工程2と同様にして、上記工程1で得られた後で溶出するN-[5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4-プロピオニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2-フェニルプロパンアミドの一方のジアステレオマー(4.41 g, 9.03 mmol)、塩化セリウム・7水和物(3.37 g, 9.05 mmol)および水素化ホウ素ナトリウム(3.42 g, 90.5 mmol)より、光学活性なN-[2-(5-アミノ-2-フェニル-3-プロピオニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]メタンスルホンアミド(2.16 g, 67%)を得た。

工程3: 参考例20の工程3と同様にして、上記工程2で得られた光学活性なN-[2-(5-アミノ-2-フェニル-3-プロピオニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]メタンスルホンアミド(0.0480 g, 0.135 mmol)、ピリジン(3

2.7  $\mu$ L, 0.405 mmol) および塩化トリメチルアセチル (41.7  $\mu$ L, 0.338 mmol) より、化合物b{(−)-N-[5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4-プロピオニル-4,5-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド}(0.0504 g, 84%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.13 (t,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 2.66 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 7.32 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H).

APCI-MS  $m/z$ : 441 ( $M+1$ ) $^+$ .

融点: 107.0–110.0°C.

比旋光度: 得られた化合物のメタノール溶液のナトリウムD線(波長: 589.3nm)に対する20°Cにおける比旋光度は−の値を示した。

[0094] 参考例22

化合物c:(−)-N-{2-[3-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]エチル}メタンスルホンアミド

参考例20の工程2で得られる光学活性なN-{2-[5-アミノ-3-(2,2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]エチル}メタンスルホンアミド(0.647 g, 1.68 mmol)をジクロロメタン(25 mL)に溶解し、ピリジン(0.41 mL, 5.1 mmol)および塩化4-ブロモブチリル(0.49 mL, 4.2 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を0.5 mol/L塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をジメチルスルホキシド(DMSO)(6 mL)に溶解し、酢酸ナトリウム(0.331 g, 4.04 mmol)を加え、攪拌しながら14分かけて100°Cまで加熱した。放冷後、混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1  $\rightarrow$  1/1)で精製した後、アセトンから再結晶することにより、化合物c{(−)-N-{2-[3-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジ

アゾール-2-イル]エチル}メタンスルホンアミド} (0.649 g, 85%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.23 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.01 (br t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H).

APCI-MS  $m/z$ : 453 ( $M+1$ ) $^+$ .

融点: 107.0-110.0°C.

比旋光度: 得られた化合物のメタノール溶液のナトリウムD線(波長: 589.3nm)に対する20°Cにおける比旋光度は-の値を示した。

[0095] 参考例23

化合物d: (一)-N-[4-イソブチル-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド

工程1: WO2003/051854に記載の方法に従って得られたN-[4-イソブチル-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド(2.32 g, 5.10 mmol)を分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)[カラム: CHIRALPAK AD(ダイセル化学工業社製); 溶出溶媒: 12%イソプロピルアルコール/ $n$ -ヘキサン; 流速: 6 mL/分; カラム温度: 25°C]に付し、保持時間10.2分と11.2分の画分をそれぞれ分取した。このうち、11.2分の画分を濃縮し、残渣を $n$ -ペンタンおよびエタノールより再結晶することにより、化合物d{(一)-N-[4-イソブチル-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド} (0.707 g, 30%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (2 x d,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.29 (s, 9H), 2.57-2.67 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.23-3.44 (m, 3H), 3.37-3.68 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 7.25-7.38 (m, 5H), 8.00 (br s, 1H):

APCI-MS  $m/z$ : 453 ( $M-1$ ) $^-$ .

融点: 162.0-164.0°C.

比旋光度: 得られた化合物のメタノール溶液のナトリウムD線(波長: 589.3nm)に対

する20℃における比旋光度は-の値を示した。

[0096] 参考例24

化合物e: (一)-N-[2-[5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2-フェニル-3-プロピオニル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]エチル]メタンスルホンアミド

参考例21の工程2で得られた光学活性なN-[2-(5-アミノ-2-フェニル-3-プロピオニル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル]メタンスルホンアミド(1.01 g, 2.83 mmol)およびピリジン(330  $\mu$ L, 4.08 mmol)をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、0℃で4-ブロモブチリルクロリド(390  $\mu$ L, 3.40 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。混合物に1 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣にDMSO(10 mL)および酢酸ナトリウム(560 mg, 6.83 mmol)を加え、100℃で5分間攪拌した。室温まで冷却後、混合物に水および1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製することにより、化合物e{(一)-N-[2-[5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2-フェニル-3-プロピオニル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]エチル]メタンスルホンアミド}(878 mg, 73%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.31-3.47 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 2H), 5.0 (br s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H).

APCI-MS  $m/z$ : 423 ( $M-1$ ) $^-$ .

融点: 188.0-191.0℃.

比旋光度: 得られた化合物のメタノール溶液のナトリウムD線(波長: 589.3nm)に対する20℃における比旋光度は-の値を示した。

[0097] 参考例25

化合物f: (一)-N-[4-アセチル-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-2,2-ジメチル

## プロパンアミド

工程1:メタンスルホンアミド(0.476 g, 5.00 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10 mL)に溶解し、60%水素化ナトリウム(0.275 g, 5.00 mmol)を0°Cで加え、同温度で20分間攪拌した。次いで、3-クロロプロピオフェノン(843 mg, 5.00 mol)を加え、同温度で2時間攪拌した後、室温でさらに15時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製することにより、N-メタンスルホニル-3-アミノプロピオフェノン(240 mg, 21%)を得た。

次いでWO2003/051854に記載の方法と同様にして、上記で得られるN-メタンスルホニル-3-アミノプロピオフェノン(388 mg, 1.71 mmol)およびチオセミカルバジド(156 mg, 1.71 mmol)から、N-メタンスルホニル-3-アミノプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(219 mg, 45%)を得た。

工程2:上記工程1で得られたN-メタンスルホニル-3-アミノプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(9.83 g, 32.7 mmol)を無水酢酸(38 mL)に溶解し、130°Cで10分間攪拌した後、70°Cでさらに2時間、次いで室温で5時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、N-[4-アセチル-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]アセトアミド(11.3 g, 73%)を得た。

[0098] 工程3:WO2003/051854に記載の方法と同様にして、上記工程2で得られたN-[4-アセチル-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]アセトアミド(5.22 g, 13.6 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム(5.14 g, 136 mmol)および塩化セリウム・7水和物(5.07 g, 13.6 mmol)より、N-[2-(3-アセチル-5-アミノ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]メタンスルホンアミドを得た。

次いで、(R)-(-)-2-フェニルプロピオン酸(4.65 g, 3.10 mmol)および塩化チオニル(30 mL)より調製した塩化(R)-(-)-2-フェニルプロピオニルと上記で得られたN-[2-(3-アセチル-5-アミノ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4

ーチアジアゾールー2-イル)エチル]メタンスルホンアミドとを、参考例20の工程1と同様にして、ピリジン(5.0 mL, 61.8 mmol)中で処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=20/3/2/1)で精製することにより、先に溶出する画分としてN-[4-アセチル-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル]-2-フェニルプロパンアミドの一方のジアステレオマー(0.75 g, 12%)および後で溶出する画分としてN-[4-アセチル-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル]-2-フェニルプロパンアミドのもう一方のジアステレオマー(0.82 g, 13%)を得た。

[0099] 工程4: 参考例20の工程2と同様にして、上記工程3で得られた後で溶出するN-[4-アセチル-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル]-2-フェニルプロパンアミドのもう一方のジアステレオマー(0.632 g, 1.33 mmol)、塩化セリウム・7水和物(0.496 g, 1.33 mmol)および水素化ホウ素ナトリウム(0.503 g, 13.3 mmol)より、光学活性なN-[2-(3-アセチル-5-アミノ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル)エチル]メタンスルホンアミド(232 mg, 51%)を得た。

工程5: 参考例20の工程3と同様にして、上記工程4で得られた光学活性なN-[2-(3-アセチル-5-アミノ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル)エチル]メタンスルホンアミド(0.0393 g, 0.115 mmol)、ピリジン(44.7  $\mu$ L, 0.552 mmol)および塩化トリメチルアセチル(56.7  $\mu$ L, 0.460 mmol)より、化合物f{(-)-N-[4-アセチル-5-(2-メタンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド}(0.0420 g, 86%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.55-2.68 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.30-3.43 (m, 2H), 3.59-3.68 (m, 1H), 4.44 (br s, 1H), 7.27-7.39 (m, 5H), 8.00 (br s, 1H).

APCI-MS m/z: 425 ( $\text{M}-1$ ) $^+$ .

融点: 187.0-190.0 $^{\circ}\text{C}$ .

比旋光度:得られた化合物のメタノール溶液のナトリウムD線(波長:589.3nm)に対する20℃における比旋光度は-の値を示した。

[0100] 参考例26

化合物g:N-{2-[3-アセチル-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]エチル}メタンスルホンアミド

参考例22と同様にして、参考例25の工程4で得られた光学活性なN-[2-(3-アセチル-5-アミノ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル]メタンスルホンアミド(0.0300 g, 0.0876 mmol)、ピリジン(33.6  $\mu$ L, 0.420 mmol)、塩化4-ブロモブチリル(40.6  $\mu$ L, 0.350 mmol)および酢酸ナトリウム(0.0575 g, 0.701 mmol)より、化合物g{N-[2-[3-アセチル-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]エチル}メタンスルホンアミド}(0.0301 g, 84%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.15 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.50-2.67 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.31-3.44 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.87-3.97 (m, 2H), 4.46 (br s, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H).

APCI-MS  $m/z$ : 409 ( $M-1$ ) $^-$ .

融点:137.0-140.0℃.

[0101] 参考例27

化合物h:(-)-N-{2-[3-アセチル-5-(2-オキソピペリジノ)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]エチル}メタンスルホンアミド

参考例22と同様にして、参考例25の工程4で得られた光学活性なN-[2-(3-アセチル-5-アミノ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル]メタンスルホンアミド(0.0260 g, 0.0759 mmol)、ピリジン(29.3  $\mu$ L, 0.365 mmol)、塩化5-ブロモバレリル(40.7  $\mu$ L, 0.304 mmol)および酢酸ナトリウム(0.0498 g, 0.607 mmol)より、化合物h{(-)-N-[2-[3-アセチル-5-(2-オキソピペリジノ)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イ

ル]エチル}メタンスルホンアミド}(0.0241 g, 75%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.82–1.98 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.52–2.62 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.27–3.38 (m, 2H), 3.59–3.70 (m, 1H), 3.84–3.92 (m, 2H), 4.62 (br s, 1H), 7.23–7.37 (m, 5H).

APCI-MS  $m/z$ : 423 ( $M-1$ ) $^-$ .

融点: 169.0–171.0°C.

比旋光度: 得られた化合物のメタノール溶液のナトリウムD線(波長: 589.3nm)に対する20°Cにおける比旋光度は-の値を示した。

[0102] 参考例28

化合物i: N-(4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-[2-(2-エチルアミノエタンスルホンイルアミノ)エチル]-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド

工程1: 酢酸パラジウム(II) (125 mg, 0.559 mmol) およびトリフェニルホスフィン (317 mg, 1.21 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) (50 mL) に溶解した。得られた溶液に N-tert-ブトキシカルボニル- $\beta$ -アラニン (2.07 g, 10.9 mmol)、フェニルボロン酸 (1.61 g, 13.2 mmol)、蒸留水 (0.477 mL, 26.5 mmol) およびトリメチル酢酸無水物 (3.23 mL, 15.9 mmol) を加えた後、60°C で24時間攪拌した。混合物を濾過した後、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1→4/1)で精製することにより、(3-オキソ-3-フェニルプロピル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル (1.85 g, 68%) を得た。

[0103] 工程2: 上記工程1で得られた(3-オキソ-3-フェニルプロピル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル (513 mg, 2.06 mmol) をメタノール (40 mL) に溶解した。得られた溶液にチオセミカルバジド塩酸塩 (562 mg, 4.40 mmol) を加え、室温で8時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、淡黄色固体 (513 mg) を得た。得られた固体の一部 (198 mg) をジクロロメタン (10 mL) に溶解した。得られた溶液にピリ

ジン(0.300 mL, 3.73 mmol) および塩化トリメチルアセチル(0.415 mL, 3.37 mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温でさらに1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、{2-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]エチル}カルバミド酸 tert-ブチルエステル(319 mg, 100%)を得た。

APCI-MS m/z: 491(M+H)<sup>+</sup>.

工程3: 上記工程2で得られた{2-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]エチル}カルバミド酸 tert-ブチルエステル(274 mg, 0.557 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解した。得られた溶液にトリフルオロ酢酸(1.0 mL)を加え、室温で3時間攪拌した後、混合物を減圧下濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、3時間攪拌した。析出した白色固体を濾取することにより、N-[5-(2-アミノエチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドのトリフルオロ酢酸塩(252 mg, 90%)を得た。

APCI-MS m/z: 391(M+H)<sup>+</sup>.

- [0104] 工程4: 上記工程3で得られたN-[5-(2-アミノエチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドのトリフルオロ酢酸塩(0.25 g, 0.53 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解し、イオン交換シリカゲル[SCX(Varian社製 BONDESIL SCX 40 μM)]を充填したカラムに担持した。SCXをメタノールで洗浄した後、1%塩化水素-メタノール溶液で溶出する画分を集め、減圧下濃縮することにより、N-[5-(2-アミノエチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの塩酸塩(0.19 g)を白色固体として得た。

上記で得られた塩酸塩をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、2-クロロエチルスルファモイルクロリド(0.14 mL, 2.2 mmol)およびトリエチルアミン(0.62 mL, 4.6 mmol)を0°Cで加え、同温度で4時間、次いで室温で10時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-エテンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド(0.17 g, 65%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 2.48-2.62 (m, 1H), 3.10-3.64 (m, 3H), 4.45 (br t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 6.26 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J = 9.6, 16.2$  Hz, 1H), 7.22-7.37 (m, 5H), 7.91 (br s, 1H).

[0105] 工程5: 上記工程4で得られたN-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-エテンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド(0.16 g, 0.33 mmol)をアセトニトリル(10 mL)に溶解し、70%エチルアミン水溶液(1.0 mL, 12 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/濃アンモニア水=100/10/1)で精製し、N-{4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-[2-(2-エチルアミノエタンスルホニルアミノ)エチル]-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル}-2, 2-ジメチルプロパンアミド(0.15 g, 86%)を得た。

工程6: 上記工程5で得られたN-{4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-[2-(2-エチルアミノエタンスルホニルアミノ)エチル]-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル}-2, 2-ジメチルプロパンアミド(0.15 g, 0.29 mmol)を分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)[カラム: CHIRALCEL OD  $\phi$  20 X 250 mm (ダイセル化学工業社製); 溶出溶媒: ヘキサン/エタノール=80/20 (ジエチルアミン 0.1% 含有); 流速: 6.0 mL/分]に付し、保持時間7.5分と9.0分の画分のうち

9.0分の画分を分取した。分取した画分を濃縮することにより、化合物i{N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-[2-(2-エチルアミノエタンスルホニルアミノ)エチル]-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド} (33 mg, 22%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.67 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.53-2.70 (m, 1H), 3.00-3.76 (m, 8H), 7.22-7.38 (m, 5H), 7.92 (br s, 1H).

APCI-MS  $m/z$ : 526 ( $M+H$ ) $^+$ .

[0106] 参考例29

化合物j: N-[5-アミノメチル-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド

工程1: WO2004/092147に記載の方法に従って得られる[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルメチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルを高速液体クロマトグラフィー(HPLC)[カラム: CHIRALPAK AD  $\phi$  4.6 X 250 mm(ダイセル化学工業社製); 溶出溶媒: ヘキサン/エタノール=80/20; 流速: 1.0 mL/分]に付し、保持時間4.63分と5.76分の画分のうち、5.76分の画分を分取することにより、光学活性な[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルメチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルを得た。

工程2: 上記工程1で得られた光学活性な[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルメチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(5.91 g, 12.4 mmol)を酢酸エチル(20 mL)に溶解し、次いで1 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(40 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、得られた結晶を減圧下にて加熱乾燥し、化合物j{N-[5-アミノメチル-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-

ージメチルプロパンアミド}の塩酸塩(4.72 g, 92%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 377(M+H)<sup>+</sup>.

融点: 175.0–182.0°C.

[0107] 参考例30

化合物k: N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-エテンスルホニルアミノメチル-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド

参考例29で得られた化合物j(N-[5-アミノメチル-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド}の塩酸塩(0.502 g, 1.22 mmol)を酢酸エチル(20 mL)に溶解し、クロロエタンスルホニルクロリド(0.203 mL, 1.22 mmol)を加え、室温で2分間攪拌した。混合物を0°Cに冷却し、トリエチルアミン(0.680 mL, 4.88 mmol)を加え、同温度で30分間攪拌した。混合物に、水および1.0 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、化合物k(N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-エテンスルホニルアミノメチル-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド}(0.408 g, 72%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 3.85 (dd, J = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 13.5, 8.1 Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 5.93 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.27 (br d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.53 (br dd, J = 16.4, 9.6 Hz, 1H), 7.27–7.34 (m, 5H), 8.06 (br s, 1H).

APCI-MS  $m/z$ : 466 (M)<sup>+</sup>.

[0108] 参考例31

化合物l: (–)-N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-エチルアミノエタンスルホニルアミノメチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド

参考例30で得られる化合物k(N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-エテ

ンスルホニルアミノメチル-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド} (1.50 g, 3.21 mmol) をアセトニトリル (60 mL) に溶解し、次いで、70%エチルアミン水溶液 (13.9 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をエタノールに溶解した。水を加え、析出した固体を濾取することにより、化合物I{(-)-N-[4-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-エチルアミノエタンスルホニルアミノメチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド} (0.830 g, 51%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.63 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.03-3.12 (m, 2H), 3.16-3.24 (m, 2H), 4.02 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 6H), 8.02 (br s, 1H).

APCI-MS  $m/z$ : 512 ( $M+1$ ) $^+$ .

融点: 169.0-171.0°C.

比旋光度: 得られた化合物のメタノール溶液のナトリウムD線 (波長: 589.3 nm) に対する20°Cにおける比旋光度は-の値を示した。

#### [0109] 参考例32

化合物m: (-)-N-[5-(2-ジメチルアミノエタンスルホニルアミノメチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド

工程1: 参考例31と同様にして、WO2003/051854に記載の方法に従って得られたN-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-エタンスルホニルアミノメチル-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド (0.05 g, 0.11 mmol) および2 mol/Lジメチルアミン-メタノール溶液 (0.10 mL) から、N-[5-(2-ジメチルアミノエタンスルホニルアミノメチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド (0.02 g, 35%) を得た。

工程2: 上記工程1で得られたN-[5-(2-ジメチルアミノエタンスルホニルアミノメチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3,

4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド(50 mg)を分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)[カラム:CHIRALPAK AD  $\phi$  20 X 250 mm(ダイセル化学工業社製);溶出溶媒:ヘキサン/エタノール=91/9;流速:5.0 mL/分]に付し、保持時間22分および33分の画分をそれぞれ分取した。このうち、33分の画分を濃縮することにより、化合物m{(−)-N-[5-(2-ジメチルアミノエタンスルホニルアミノメチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド}(17 mg, 34%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 2.73 (br q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.84 (br q,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.18 (br t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.02 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H).

APCI-MS  $m/z$ : 512 ( $M+1$ ) $^+$ .

融点: 101.0-104.0°C.

比旋光度: 得られた化合物のメタノール溶液のナトリウムD線(波長: 589.3nm)に対する20°Cにおける比旋光度は-の値を示した。

#### [0110] 参考例33

化合物n: (−)-N-[5-(3-ジメチルアミノプロパンスルホニルアミノメチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド

工程1: 参考例29で得られる化合物j{N-[5-アミノメチル-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド}塩酸塩(1.00 g, 2.42 mmol)をジクロロメタン(25 mL)に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン(1.35 mL, 9.69 mmol)および塩化3-クロロプロパンスルホニル(0.442 mL, 3.63 mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。混合物に水および1 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルの混合溶媒でトリチュレーション

することにより、N-[5-(3-クロロプロパンスルホニルアミノメチル)-4-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド(0.880 g, 70%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 2.25 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.01 (dd,  $J = 5.1, 13.7$  Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 8.0, 13.7$  Hz, 1H), 5.19 (dd,  $J = 5.1, 8.0$  Hz, 1H), 7.23-7.41 (m, 5H), 7.94 (s, 1H).

ESI-MS  $m/z$ : 515, 517 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

[0111] 工程2: 上記工程1で得られたN-[5-(3-クロロプロパンスルホニルアミノメチル)-4-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド(1.50 g, 2.90 mmol)、ヨウ化ナトリウム(8.69 g, 58.0 mmol)およびアジ化ナトリウム(1.89 g, 29.0 mmol)をDMF(20 mL)に懸濁し、90℃で4時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションすることにより、N-[5-(3-アジドプロパンスルホニルアミノメチル)-4-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド(1.82 g)を得た。

次いで、得られたN-[5-(3-アジドプロパンスルホニルアミノメチル)-4-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミドをTHF(53 mL)に溶解し、水(10.6 mL)およびトリフェニルホスフィン(1.24 g, 4.73 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩酸水溶液で抽出し、水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、酢酸エチルを用いて抽出した。得られた有機層を減圧下濃縮することにより、N-[5-(3-アミノプロパンスルホニルアミノメチル)-4-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド(1.29 g, 89%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.96 (m, 2H), 2.85 (

t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H).

APCI-MS m/z: 498 (M+H)<sup>+</sup>.

- [0112] 工程3: 上記工程2で得られたN-[5-(3-アミノプロパンスルホニルアミノメチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド (1.00 g, 2.01 mmol) をジクロロエタン (40 mL) に溶解し、37%ホルマリン水溶液 (1.63 mL, 0.201 mmol)、酢酸 (1.15 mL, 20.1 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4.26 g, 20.1 mmol) を加え、室温で13時間攪拌した。混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1→4/1→7/3) で精製することにより、化合物n{(-)-N-[5-(3-ジメチルアミノプロパンスルホニルアミノメチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド} (0.910 mg, 86%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.96 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.36 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.96 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 5.57 (br, 1H), 7.23-7.38 (m, 5H), 7.96 (br, 1H).

APCI-MS m/z: 526 (M+H)<sup>+</sup>.

融点: 92.0-95.0°C.

比旋光度: 得られた化合物のメタノール溶液のナトリウムD線 (波長: 589.3nm) に対する20°Cにおける比旋光度は-の値を示した。

- [0113] 参考例34

化合物o: 4-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ブタンアミド

工程1: WO2003/051854に記載の方法と同様にして、WO2003/051854に記載の方法に従って得られた4-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-

ジメチルプロピオニルアミノ) - 2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ブタン酸 メチルエステル(11.2 g, 25.9 mmol)および水素化ホウ素ナトリウム(2.94 g, 77.6 mmol)より、4-[5-アミノ-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ブタン酸 メチルエステル(1.54 g, 17%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 364 (M+H)<sup>+</sup>.

工程2: 参考例20の工程1と同様にして、上記工程1で得られた4-[5-アミノ-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ブタン酸 メチルエステル(1.54 g, 4.24 mmol)、(S) - (+) - 2-フェニルプロピオン酸(1.99 g, 13.2 mmol)、塩化チオニル(20 mL)およびピリジン(1.80 mL, 22.0 mmol)よりジアステレオ混合物を得た。得られたジアステレオ混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/アセトン=60/12)で精製することにより、先に溶出する画分としてN-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-5-(2-フェニルプロピオニルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ブタン酸 メチルエステルの一方のジアステレオマー(0.679 g, 32%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.24 (s, 9H), 1.54 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 3H), 1.42-1.67 (m, 1H), 1.99-2.15 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 2H), 3.03-3.16 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 7.18-7.47 (m, 10H), 7.64 (br s, 1H).

APCI-MS  $m/z$ : 496 (M+H)<sup>+</sup>.

- [0114] 工程3: 水酸化ナトリウム(0.240 g, 6.01 mmol)を水(4.0 mL)に溶解し、次いでジオキサン(8.0 mL)を加え攪拌した。得られた溶液に上記工程2で得られるN-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-5-(2-フェニルプロピオニルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ブタン酸 メチルエステルの一方のジアステレオマー(0.992 g, 2.00 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。混合物に1 mol/L 塩酸(20 mL)および水(30 mL)を加え、析出した白色固体を濾取した。得られた固体を水およびジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥することにより、4-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-5-(2-フェニルプロピオニルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ブタン酸 メチルエステルを得た。

ルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ブタン酸(9.60 g, 99%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 481 (M+H)<sup>+</sup>.

工程4: 上記で得られた4-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-5-(2-フェニルプロピオニルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ブタン酸(1.03 g, 2.14 mmol)に塩化オキサリル(0.223 mL, 2.57 mmol)およびDMF(17  $\mu$ L, 0.214 mmol)を0℃で加え、同温度で1時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタン(20 mL)を加え、0℃で攪拌した後、エタノールアミン(1.2 mL, 21.4 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。混合物に1 mol/L塩酸(20 mL)と水(30 mL)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した白色固体を濾取した。得られた固体を水およびジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥することにより、4-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-5-(2-フェニルプロピオニルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ブタンアミド(1.10 g, 99%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 525 (M+H)<sup>+</sup>.

- [0115] 工程5: 上記工程4で得られる4-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-5-(2-フェニルプロピオニルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ブタンアミド(1.21 g, 2.31 mmol)にジクロロメタン(20 mL)を加え、0℃で攪拌した後、ピリジン(0.470 mL, 5.77 mmol)および塩化 tert-ブチルジメチルシリル(869 mg, 5.77 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。混合物に1 mol/L塩酸(20 mL)および水(30 mL)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した白色固体を濾取した。得られた固体を水およびジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥することにより、N-[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-4-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-5-(2-フェニルプロピオニルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1, 3,

4-チアジアゾール-2-イル]ブタンアミド(1.25 g, 85%)を得た。

APCI-MS m/z: 638 (M+H)<sup>+</sup>.

工程6: 参考例20の工程2と同様にして、上記工程5で得られたN-[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-4-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-5-(2-フェニルプロピオニルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ブタンアミド(0.376 g, 0.588 mmol)および水素化ホウ素ナトリウム(0.111 g, 2.94 mmol)より、光学活性な4-[5-アミノ-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-N-[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]ブタンアミド(0.113 g, 38%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.03 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.15-2.28 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 1H), 2.62-2.82 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 1H), 3.27-3.47 (m, 3H), 3.59-3.72 (m, 2H), 4.21 (br s, 2H), 5.97 (m, 1H), 7.22-7.44 (m, 5H).

APCI-MS m/z: 507 (M+H)<sup>+</sup>.

[0116] 工程7: 参考例20の工程3と同様にして、上記工程6で得られた光学活性な4-[5-アミノ-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-N-[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]ブタンアミド(0.0683 g, 0.135 mmol)、ピリジン(131 μL, 1.62 mmol)および塩化トリメチルアセチル(0.166 mL, 1.35 mmol)より、光学活性なN-[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-4-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ブタンアミド(68.0 mg, 83%)を得た。

工程8: 上記工程7で得られた光学活性なN-[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]-4-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ブタンアミド(71.0 mg, 0.117 mmol)をTHF(1 mL)に溶解し、1 mol/LテトラブチルアンモニウムフルオライドのTHF溶液(0.16 mL)を加え、室温で50分間攪拌した。混合物に水(1 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)で精製することにより、化合物o{4-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ブタンアミド}(47.6 mg, 85%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.56 (m, 1H), 2.22-2.51 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.61-3.76 (m, 2H), 6.31 (br s, 1H), 7.41-7.72 (m, 5H), 8.05 (br s, 1H).

APCI-MS  $m/z$ : 477 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0117] 参考例35~41 (化合物p~v)

化合物p~vは、それぞれ参考例20~34のいずれかに記載の方法に準じて合成できる。

参考例42

化合物w: N-[5-(3-アミノプロパンスルホニルアミノメチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド

工程1: 参考例29で得られる化合物j{N-[5-アミノメチル-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド}の塩酸塩(1.00 g, 2.42 mmol)をジクロロメタン(25 mL)に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン(1.35 mL, 9.69 mmol)および塩化3-クロロプロパンスルホニル(0.442 mL, 3.63 mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。混合物に水および1 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルの混合溶媒でトリチュレーションすることにより、光学活性なN-[5-(3-クロロプロパンスルホニルアミノメチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド(0.880 g, 70%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 2.25 (m, 2H), 3.22 (

m, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.01 (dd,  $J = 5.1, 13.7$  Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 8.0, 13.7$  Hz, 1H), 5.19 (dd,  $J = 5.1, 8.0$  Hz, 1H), 7.23–7.41 (m, 5H), 7.94 (s, 1H).

ESI-MS  $m/z$ : 515, 517 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

- [0118] 工程2: 上記工程1で得られた光学活性なN-[5-(3-クロロプロパンスルホニルアミノメチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド (1.50 g, 2.90 mmol)、ヨウ化ナトリウム (8.69 g, 58.0 mmol) およびアジ化ナトリウム (1.89 g, 29.0 mmol) をDMF (20 mL) に懸濁し、90℃で4時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションすることにより、光学活性なN-[5-(3-アジドプロパンスルホニルアミノメチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド (1.82 g) を得た。

次いで、得られた光学活性なN-[5-(3-アジドプロパンスルホニルアミノメチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドをTHF (53 mL) に溶解し、水 (10.6 mL) およびトリフェニルホスフィン (1.24 g, 4.73 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩酸水溶液で抽出し、水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、酢酸エチルを用いて抽出した。得られた有機層を減圧下濃縮することにより、化合物w{N-[5-(3-アミノプロパンスルホニルアミノメチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド} (1.29 g, 89%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.96 (m, 2H), 2.85 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.19 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.99 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 7.24–7.39 (m, 5H).

APCI-MS  $m/z$ : 498 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## [0119] 参考例43

化合物x: [(2R)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルメチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

参考例45で得られた化合物22{[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルメチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル}を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)[カラム: CHIRALPAK AD  $\phi$  4.6 X 250 mm(ダイセル化学工業社製); 溶出溶媒: ヘキサン/エタノール=80/20; 流速: 1.0 mL/分]に付し、保持時間4.63分と5.76分の画分のうち、5.76分の画分を分取することにより、化合物x{[(2R)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルメチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル}を得た。

## [0120] 参考例44

化合物21: N-{4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-[2-(2-エチルアミノエタンスルホニルアミノ)エチル]-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル}-2, 2-ジメチルプロパンアミド

工程1: 酢酸パラジウム(II) (125 mg, 0.559 mmol) およびトリフェニルホスフィン (317 mg, 1.21 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) (50 mL) に溶解した。得られた溶液にN-tert-ブトキシカルボニル- $\beta$ -アラニン (2.07 g, 10.9 mmol)、フェニルボロン酸 (1.61 g, 13.2 mmol)、蒸留水 (0.477 mL, 26.5 mmol) およびトリメチル酢酸無水物 (3.23 mL, 15.9 mmol) を加えた後、60°Cで24時間撹拌した。混合物を濾過した後、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1→4/1)で精製することにより、(3-オキソ-3-フェニルプロピル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル (1.85 g, 68%) を得た。

工程2: 上記工程1で得られた(3-オキソ-3-フェニルプロピル)カルバミド酸 tert

ーブチルエステル(513 mg, 2.06 mmol)をメタノール(40 mL)に溶解した。得られた溶液にチオセミカルバジド塩酸塩(562 mg, 4.40 mmol)を加え、室温で8時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、淡黄色固体(513 mg)を得た。得られた固体の一部(198 mg)をジクロロメタン(10 mL)に溶解した。得られた溶液にピリジン(0.300 mL, 3.73 mmol)および塩化トリメチルアセチル(0.415 mL, 3.37 mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温でさらに1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、{2-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]エチル}カルバミド酸 tert-ブチルエステル(319 mg, 100%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 491( $M+H$ )<sup>+</sup>.

- [0121] 工程3: 上記工程2で得られた{2-[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]エチル}カルバミド酸 tert-ブチルエステル(274 mg, 0.557 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解した。得られた溶液にトリフルオロ酢酸(1.0 mL)を加え、室温で3時間攪拌した後、混合物を減圧下濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、3時間攪拌した。析出した白色固体を濾取することにより、N-[5-(2-アミノエチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドのトリフルオロ酢酸塩(252 mg, 90%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 391( $M+H$ )<sup>+</sup>.

工程4: 上記工程3で得られたN-[5-(2-アミノエチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドのトリフルオロ酢酸塩(0.25 g, 0.53 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解し、イオン交換シリカゲル[SCX (Varian社製 BONDESIL SCX 40 u

M)]を充填したカラムに担持した。SCXをメタノールで洗浄した後、1%塩化水素-メタノール溶液で溶出する画分を集め、減圧下濃縮することにより、N-[5-(2-アミノエチル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの塩酸塩(0.19 g)を白色固体として得た。

上記で得られた塩酸塩をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、2-クロロエチルスルファモイルクロリド(0.14 mL, 2.2 mmol)およびトリエチルアミン(0.62 mL, 4.6 mmol)を0℃で加え、同温度で4時間、次いで室温で10時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-エテンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド(0.17 g, 65%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 2.48-2.62 (m, 1H), 3.10-3.64 (m, 3H), 4.45 (br t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 6.26 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J = 9.6, 16.2$  Hz, 1H), 7.22-7.37 (m, 5H), 7.91 (br s, 1H).

- [0122] 工程5 : 上記工程4で得られたN-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2-エテンスルホニルアミノエチル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド(0.16 g, 0.33 mmol)をアセトニトリル(10 mL)に溶解し、70%エチルアミン水溶液(1.0 mL, 12 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/濃アンモニア水=100/10/1)で精製し、化合物21{N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-[2-(2-エチルアミノエタンスルホニルアミノ)エチル]-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド}(0.15 g, 86%)を得た。

- [0123] 参考例45

化合物22: [3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルメチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

工程1: 2-アミノアセトフェノン塩酸塩(400 g, 2.33 mol)を水(2.8 L)および酢酸エチル(3.6 L)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、ジ-tert-ブチル ジカーボネート(534 g, 2.45 mol)を酢酸エチル(400 mL)と共に添加した。混合物を激しく攪拌させながら、炭酸カリウム水溶液(322 g/1.2 L)を1時間かけて滴下した。混合物を氷冷下で1.5時間攪拌した後、30℃に昇温し、1時間攪拌した。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)の分析により原料の消失を確認した後、有機層を分離し、飽和食塩水(800 mL)で洗浄した。有機層を減圧下濃縮することにより、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン(610 g)を微黄色油状物として得た。本化合物はこれ以上精製せず、次工程に用いた。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.96 (br d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.61 (tt,  $J = 7.4$ , 1.6 Hz, 1H), 7.49 (br t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.54 (br s, 1H), 4.66 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0124] 工程2: 上記で得られた2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン(610 g)をメタノール(4.0 L)に溶解し、氷冷した。チオセミカルバジド(425 g, 4.66 mol)を希塩酸(濃塩酸(388 mL)および水(1612 mL))に溶解し、該溶液の約半量(1 L)を10分間かけて滴下した。次いで、参考例Aで調製した2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン チオセミカルバゾン(400 mg)の種晶を添加した後、残りのチオセミカルバジド溶液を30分間で滴下した。混合物を室温でさらに1時間攪拌した後、水(2.0 L)を添加し、5℃で1時間攪拌した。析出した固体を濾取し、冷した50%メタノール水溶液(1.2 L)、次いで冷水(800 mL)で洗浄した。得られた固体を減圧下50℃で24時間乾燥させることにより2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン チオセミカルバゾンを白色固体として得た(694 g, 収率92.1%(2工程))。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.6 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.03-7.83 (m, 3H), 7.67 (br t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 4.17 (br d,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

工程3: 上記で得られた2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン チオセミカルバゾン(690 g, 2.24 mol)をアセトニトリル(6.9 L)に懸濁させ、ピリジン(619 g)を加え、氷冷した。混合物に塩化ピバロイル(809 g)を25分間かけて滴下した。室温で5.5時間攪拌した後、1 mol/L塩酸(1.2 L)を添加し、数分間攪拌した後、水相を除去した。有機層を攪拌しながら水(690 mL)を40分かけて滴下した。滴下中に固体が析出し、得られた懸濁液を5℃でさらに1時間攪拌した。析出した固体を濾取し、冷やしたアセトニトリル/水(10:1)(2.0 L)、次いで冷水(1.4 L)で洗浄した。得られた固体を25℃で減圧下32時間乾燥させることにより化合物22{[3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルメチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル}を白色固体として得た(1031 g, 収率95.4%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.89 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 6.74 (br dd,  $J$  = 6.8, 6.1 Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J$  = 14.5, 6.8 Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J$  = 14.5, 6.1 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.29 (s, 9H), 1.17 (s, 9H)。

[0125] 参考例46

化合物23: N-{4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-[2-(ヒドロキシアミノ)エタンスルホニルアミノメチル]-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル}-2, 2-ジメチルプロピオンアミド

参考例10で得られた化合物10{N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-エタンスルホニルアミノメチル-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド}(101 mg, 0.216 mmol)をアセトニトリル(5 mL)に溶解し、ヒドロキシルアミン(50%含水、0.265 mL)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製した後、ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物22{N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-[2-(ヒドロキシアミノ)エタンスルホニルアミノメチル]-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロピオンアミド}(89 mg, 83%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 3.01 (br d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 3.30–3.70 (m, 3H), 4.04 (dd,  $J = 10.8, 12.3$  Hz, 1H), 4.58 (dd,  $J = 3.3, 12.3$  Hz, 1H), 5.21 (dd,  $J = 3.3, 10.8$  Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 6.46 (br s, 1H), 7.20–7.41 (m, 5H), 7.94 (br s, 1H).

[0126] 参考例17

化合物17: N-{4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-[2-(N-エチル-N-ヒドロキシアミノ)エタンスルホニルアミノメチル]-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル}-2, 2-ジメチルプロピオンアミド

参考例46で得られた化合物23{N-{4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-[2-(ヒドロキシアミノ)エタンスルホニルアミノメチル]-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル}-2, 2-ジメチルプロピオンアミド} (60 mg, 0.12 mmol)を1, 2-ジクロロエタン(2.4 mL)に溶解し、アセトアルデヒド(0.095 mL, 1.7 mmol)、酢酸(0.068 mL, 1.2 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(256 mg, 1.21 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製した後、ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物17{N-{4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-[2-(N-エチル-N-ヒドロキシアミノ)エタンスルホニルアミノメチル]-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル}-2, 2-ジメチルプロピオンアミド} (23 mg, 36%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 2.73–2.90 (m, 3H), 2.90–3.30 (m, 2H), 3.40–3.60 (m, 1H), 4.04 (dd,  $J = 9.6, 12.9$  Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 5.1, 12.9$  Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 7.20–7.40 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H).

[0127] 参考例47

化合物24: N-{5-[2-(2-アミノエチルスルファニル)エタンスルホニルアミノメチル]-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ[1, 3, 4]

チアジアゾール-2-イル}-2, 2-ジメチルプロピオンアミド

工程1: 参考例10で得られる化合物10{N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-エテンスルホニルアミノメチル-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド} (1.001 g, 2.145 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、2-アミノエタンチオール塩酸塩 (1.230 g, 10.83 mmol) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) を加え、室温で1.5時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテル、次いでジエチルエーテルおよび酢酸エチルの混合溶媒 (9/1) でトリチュレーションした。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=6/1) で精製した後、ジエチルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物24{N-{5-[2-(2-アミノエチルスルファニル)エタンスルホニルアミノメチル]-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル}-2, 2-ジメチルプロピオンアミド}の遊離塩基 (756 mg, 65%) を得た。

APCI-MS m/z: 544 (M+1)<sup>+</sup>.

工程2: 上記工程1で得られた化合物24の遊離塩基 (756 mg, 1.39 mmol) を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、氷冷下、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.7 mL) を加えた。反応液を減圧下濃縮し、ジエチルエーテルを加え、室温で30分間攪拌した後、析出した固体をろ取することにより、化合物24の塩酸塩 (795 mg, 99%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.18 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 2.77 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.98 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.00 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.21-7.38 (m, 5H), 8.50 (br, 3H).

#### [0128] 参考例48

化合物25: N-{5-[(2-アミノエチルスルファニル)メタンスルホニルアミノメチル]-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル}-2, 2-ジメチルプロピオンアミド

工程1: 参考例11で得られる化合物11{N-[5-アミノメチル-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イ

ル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド}の塩酸塩(4.00 g, 9.69 mmol)をジクロロメタン(100 mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(4.05 mL, 29.1 mmol)およびクロロメタンスルホニルクロリド(1.12 mL, 12.6 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。混合物に水および1 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムおよびジイソプロピルエーテルの混合溶媒でトリチュレーションすることにより、N-[5-クロロメタンスルホニルアミノメチル-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロピオンアミド(3.82 g, 92%)を得た。

APCI-MS m/z: 489, 491 (M+1)<sup>+</sup>.

工程2: 上記工程1で得られたN-[5-クロロメタンスルホニルアミノメチル-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロピオンアミド(3.818 g, 7.807 mmol)をDMF(70 mL)に溶解し、tert-ブチル-N-(2-メルカプトエチル)カルバメート(13.3 mL, 78.1 mmol)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15 mL)を加え、70℃で5.5時間攪拌した。混合物を放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1→7/3)で精製した後、ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより、[2-([3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルメチル]スルファモイル)メチルスルファニル)エチル]カルバミン酸-tert-ブチルエステル(1.926 g, 39%)を得た。

APCI-MS m/z: 630 (M+1)<sup>+</sup>.

- [0129] 工程3: 上記工程2で得られた[2-([3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルメチル]スルファモイル)メチルスルファニル)エチル]カルバミン酸-tert-ブチルエステル(1.926 g, 3.058 mmol)をジクロロメタン(15 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(15 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮した後

、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1→アンモニア含有クロロホルム/メタノール=9/1)で精製した後、ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物25{N-[5-[(2-アミノエチルスルファニル)メタンスルホニルアミノメチル]-4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロピオンアミド}の遊離塩基(1.011 g, 63%)を得た。

APCI-MS m/z: 530 (M+1)<sup>+</sup>.

工程4: 参考例47の工程2に準じて上記工程3で得られた化合物25の遊離塩基(515 mg, 0.972 mmol)を4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(0.5 mL)で処理することにより、化合物25の塩酸塩(490 mg, 89%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 3.10 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 5.4, 14.2 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 7.23-7.38 (m, 5H), 8.14 (br, 3H), 8.38 (s, 1H).

[0130] 参考例49

化合物26: N-[2-[3-アセチル-5-(2-オキシペリジノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]エチル]メタンスルホンアミド

参考例22と同様にして、参考例25の工程3の途中で得られるN-[2-(3-アセチル-5-アミノ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]メタンスルホンアミド(0.150 g, 0.438 mmol)、ピリジン(51.0 μL, 0.631 mmol)、塩化5-ブロモバレリル(70.5 μL, 0.526 mmol)および酢酸ナトリウム(0.0498 g, 0.607 mmol)より、化合物26{N-[2-[3-アセチル-5-(2-オキシペリジノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]エチル]メタンスルホンアミド}(0.181 g, 97%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.82-1.98 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.52-2.62 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.27-3.38 (m, 2H), 3.59-3.70 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.62 (

br s, 1H), 7.23-7.37 (m, 5H).

APCI-MS m/z: 423 (M-1)<sup>-</sup>.

[0131] 参考例50～51 (化合物50、51)

化合物50および51は、WO2003/051854に記載の方法で合成した。

参考例52～62 (化合物52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62)

化合物52、53、54、55、56、57、58、59、60、61および62はWO2004/092147に記載の方法で合成した。

参考例63～70 (化合物63、64、65、66、67、68、69および70)

化合物63、64、65、66、67、68、69および70はWO2004/111024に記載の方法で合成した。

参考例71～72 (化合物71、72)

化合物71および72はWO2003/051854またはWO2004/092147に記載の方法に準じて合成した。

化合物71 APCI-MS m/z: 477 (M)<sup>+</sup>.

化合物72 APCI-MS m/z: 527 (M)<sup>+</sup>.

参考例73～75 (化合物73、74、75)

化合物73、74および75はWO2005/035512に記載の方法で合成した。

[0132] 参考例76～86 (化合物76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86)

化合物76、77、78、79、80、81、82、83、84、85および86は、参考例47と同様にして、それぞれ対応するWO2004/092147で得られるN-[4-アセチル-5-エテンスルホニルアミノメチル-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-{2-[3-アセチル-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]メチル}ビニルスルホンアミド、N-{2-[3-アセチル-5-(2-オキソペリジノ)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]メチル}ビニルスルホンアミドまたは参考例10で得られる化合物10{N-[4-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-エテンスルホニルアミノメチル-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド}

ド)とスルファニル化合物とをマイケル付加反応に付し、次いで必要に応じ保護基の除去などの反応に付すことにより合成した。

[表28]

参考例 番号	化合物 番号	APCI-MS m/z	収率 %	参考例 番号	化合物 番号	APCI-MS m/z	収率 %
76	76	502 (M+1) <sup>+</sup>	-	77	77	558 (M+1) <sup>+</sup>	44
78	78	517 (M+1) <sup>+</sup>	98	79	79	530 (M+1) <sup>+</sup>	-
80	80	516 (M+1) <sup>+</sup>	70	81	81	488 (M+1) <sup>+</sup>	-
82	82	486 (M+1) <sup>+</sup>	66	83	83	500 (M+1) <sup>+</sup>	-
84	84	578 (M+1) <sup>+</sup>	41	85	85	595 (M+1) <sup>+</sup>	40
86	86	565 (M+1) <sup>+</sup>	14				

[0133] 参考例87～90(化合物87、88、89、90)

化合物87、88、89および90は、参考例48と同様にしてそれぞれ対応する5位にアミノメチル基を有するチアジアゾリン誘導体およびスルファニル化合物より合成した。

[表29]

参考例 番号	化合物 番号	APCI-MS m/z	収率 %	参考例 番号	化合物 番号	APCI-MS m/z	収率 %
87	87	472 (M+1) <sup>+</sup>	12	88	88	486 (M+1) <sup>+</sup>	-
89	89	558 (M+1) <sup>+</sup>	5	90	90	-	20

[0134] 参考例91～94(化合物91、92、93、94)

化合物91、92、93および94は、WO2004/092147またはWO2004/111024に記載の方法に準じて合成した。

[表30]

参考例 番号	化合物 番号	APCI-MS m/z	収率 %	参考例 番号	化合物 番号	APCI-MS m/z	収率 %
91	91	573 (M+1) <sup>+</sup>	45	92	92	499 (M+1) <sup>+</sup>	80
93	93	545 (M+1) <sup>+</sup>	.	94	94	558 (M+1) <sup>+</sup>	.

## [0135] 参考例A

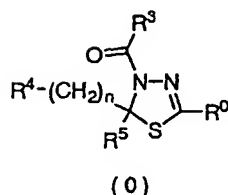
2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン チオセミカルバゾンの種晶の調製

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン (3.00 g) をメタノール (21.0 mL) に溶解した。チオセミカルバジド塩酸塩 (3.11 g, 24.4 mmol) の水溶液 (水: 9.0 mL) を室温で添加した。混合物を同温度で30分間攪拌した後、水 (12.0 mL) を加え、室温で20分間、続いて0℃で1時間攪拌した。析出した固体を濾取し、冷した50%メタノール水溶液 (20 mL) で洗浄した。得られた固体を減圧下40℃で乾燥させることにより2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン チオセミカルバゾンの種晶を白色固体として得た (3.56 g, 収率95.1%) を得た。

## 請求の範囲

[1] 一般式(0)

[化1]



＜式中、nは1～3の整数を表し、

R<sup>0</sup>は(i)ハロゲン、ヒドロキシ、シアノおよび低級アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアリール、または

(ii) -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup>(式中、R<sup>1</sup>は水素原子を表し、R<sup>2</sup>は低級アルキルを表すか、またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になってアルキレンを表す)を表し、

R<sup>3</sup>は低級アルキルを表し、

R<sup>4</sup>は(i)水素原子、

(ii) NHR<sup>6</sup>{式中、R<sup>6</sup>は(a)ヒドロキシ、低級アルコキシおよびNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>(式中、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、同一または異なって、アミノ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノからなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルカノイル、シクロアルキル；低級アルキル；低級アルコキシカルボニル；低級アルコキシ；ヒドロキシまたは水素原子を表す)からなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキル；(b) SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>[式中、R<sup>7</sup>は(1)(α)ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノからなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキルチオ；(β)ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキル、オキシ、ヒドロキシ、スルファニル、アミノ、低級アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキル、アリール、ホルミルおよび低級アルカノイルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい含窒素複素環基；(γ)低級アルコキシ；(δ)ヒドロキシならびに(σ)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>(式中、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>はそれぞれ前記と同義である)からなる群から選

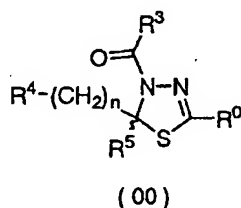
扱される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキル、(2)アミノ、(3)低級アルキルアミノ、(4)ジ低級アルキルアミノ、または(5)低級アルケニルを表す]; (c) CO R<sup>8</sup>[式中、R<sup>8</sup>は(1)ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、フェニル、ヒドロキシフェニル、イミダゾリル、グアニジル、メチルチオおよびNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>(式中、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>はそれぞれ前記と同義である)からなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキル; (2)低級アルコキシカルボニルもしくはオキソで置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環基; または(3)低級アルコキシを表す]; (d)シクロアルキル; または(e)水素原子を表す}または

(iii) CONHR<sup>9</sup>[式中、R<sup>9</sup>はヒドロキシ、低級アルコキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイルおよびNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>(式中、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>はそれぞれ前記と同義である)からなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキルを表す]を表し、

R<sup>5</sup>はハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、シアノおよびカルボキシからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよいアリールを表す>  
で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を含有する再狭窄の治療および/または予防剤。

- [2] チアジアゾリン誘導体が、メタノールに溶解したときのナトリウムD線(波長: 589. 3nm)に対する20℃における比旋光度が負の値を示す下記式(00)

[化2]



(式中、R<sup>0</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびnはそれぞれ前記と同義である)で表されるチアジアゾリン誘導体である請求項1記載の治療および/または予防剤。

- [3] R<sup>4</sup>が

(i) 水素原子、

(ii) NHR<sup>6A</sup>{式中、R<sup>6A</sup>は(a)ヒドロキシ、低級アルコキシおよびNR<sup>11A</sup>R<sup>12A</sup>(式中、R<sup>11A</sup>

および $R^{12A}$ は、同一または異なって、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたは水素原子を表す)からなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキル; (b)  $SO_2 R^7$  (式中、 $R^7$ は前記と同義である); (c)  $COR^{8A}$  [式中、 $R^{8A}$ は(1)ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、フェニル、ヒドロキシフェニル、イミダゾリル、グアニジル、メチルチオおよび $NR^{11A}R^{12A}$  (式中、 $R^{11A}$ および $R^{12A}$ は、それぞれ前記と同義である)からなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキル; (2) 低級アルコキシカルボニルもしくはオキソで置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環基; または(3) 低級アルコキシを表す]; または (d) 水素原子を表す] または

(iii)  $CONHR^{9A}$  [式中、 $R^{9A}$ はヒドロキシ、低級アルコキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイルおよび $NR^{11A}R^{12A}$  (式中、 $R^{11A}$ および $R^{12A}$ はそれぞれ前記と同義である)からなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキルを表す] である請求項1または2記載の治療および/または予防剤。

[4]  $R^4$ が

(i) 水素原子、

(ii)  $NHR^{6B}$  { 式中、 $R^{6B}$ は(a)ヒドロキシおよび $NR^{11B}R^{12B}$  (式中、 $R^{11B}$ および $R^{12B}$ は、同一または異なって、低級アルキルまたは水素原子を表す)からなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキル; (b)  $SO_2 R^{7B}$  [式中、 $R^{7B}$ は(1) ( $\alpha$ ) ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノからなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキルチオ; ( $\beta$ ) ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキル、オキソ、ヒドロキシ、スルファニル、アミノ、低級アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキル、アリール、ホルミルおよび低級アルカノイルからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい含窒素複素環基; ならびに( $\gamma$ )  $NR^{11BB}R^{12BB}$  (式中、 $R^{11BB}$ および $R^{12BB}$ は同一または異なって、アミノ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノからなる群から選択される1~2個の置換基を有

していてもよい低級アルカノイル、シクロアルキル、低級アルキルまたは水素原子を表す)からなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキル、(2)アミノ、(3)低級アルキルアミノ、(4)ジ低級アルキルアミノまたは(5)低級アルケニルを表す]; (c)  $\text{COR}^{8b}$  (式中、 $\text{R}^{8b}$ は低級アルコキシカルボニルもしくはオキソで置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環基を表す); または (d) 水素原子を表す) または

(iii)  $\text{CONHR}^{9b}$  (式中、 $\text{R}^{9b}$ はヒドロキシ、低級アルコキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイルおよびジ低級アルキルカルバモイルからなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキルを表す) である請求項1または2記載の治療および/または予防剤。

[5]  $\text{R}^4$ が

(i) 水素原子、

(ii)  $\text{NHR}^{6c}$  (式中、 $\text{R}^{6c}$ は(a)ヒドロキシおよび $\text{NR}^{11b}\text{R}^{12b}$  (式中、 $\text{R}^{11b}$ および $\text{R}^{12b}$ は、それぞれ前記と同義である) からなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキル;

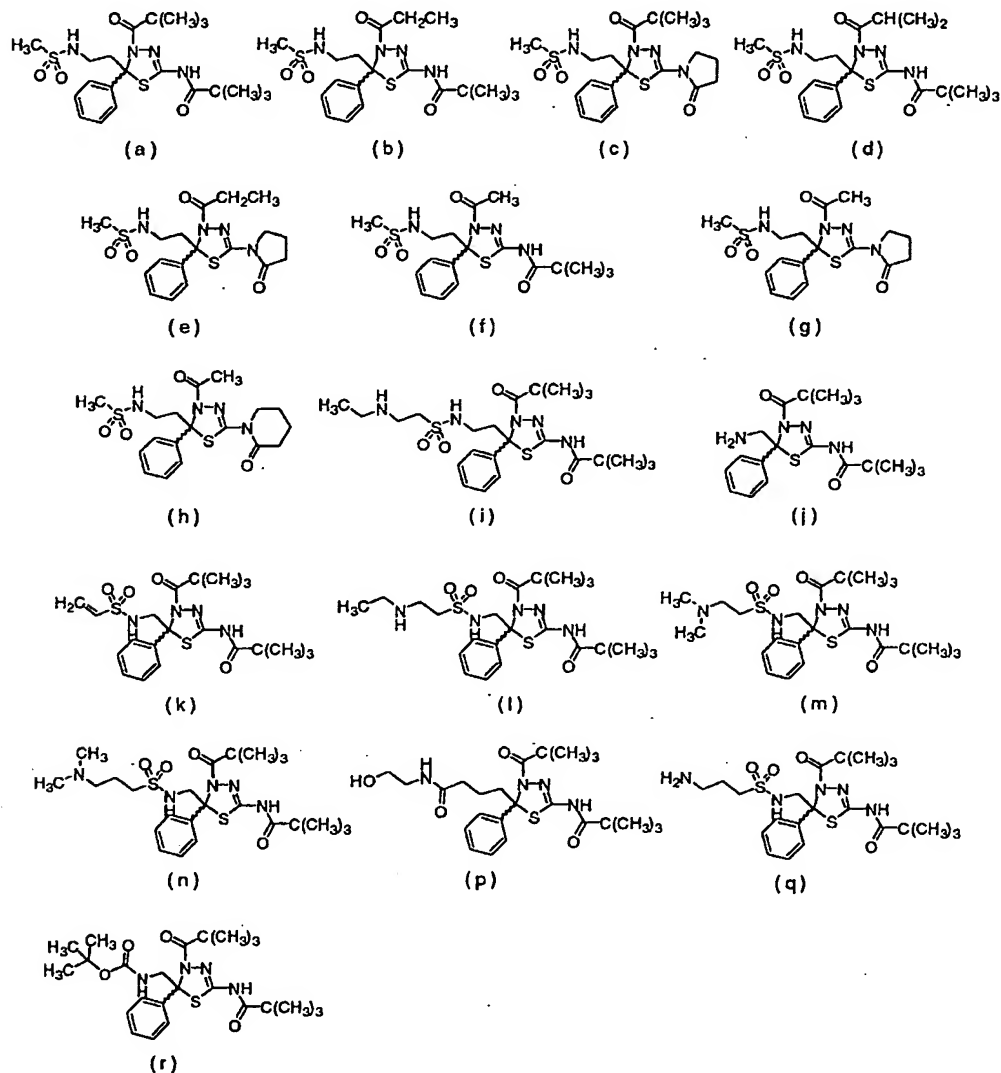
(b)  $\text{SO}_2\text{R}^{7c}$  (式中、 $\text{R}^{7c}$ は(1) ( $\alpha$ ) ヒドロキシおよびアミノからなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキルチオ; ( $\beta$ ) ヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキル、オキソ、ヒドロキシ、スルファニル、アミノ、低級アルキルチオおよびホルミルからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい含窒素複素環基; ならびに( $\gamma$ )  $\text{NR}^{11c}\text{R}^{12c}$  (式中、 $\text{R}^{11c}$ および $\text{R}^{12c}$ は、同一または異なって、アミノで置換されていてもよい低級アルカノイル、シクロアルキル、低級アルキル、または水素原子を表す) からなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキル; (2) ジ低級アルキルアミノまたは(3) 低級アルケニルを表す]; (c)  $\text{COR}^{8c}$  (式中、 $\text{R}^{8c}$ は含窒素脂肪族複素環基を表す); または (d) 水素原子を表す) または

(iii)  $\text{CONHR}^{9c}$  (式中、 $\text{R}^{9c}$ はヒドロキシおよびカルバモイルからなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキルを表す) である請求項1または2記載の治療および/または予防剤。

- [6]  $R^4$ が $NHR^{6B}$ (式中、 $R^{6B}$ は前記と同義である)である請求項1または2記載の治療および/または予防剤。
- [7]  $R^4$ が $NHR^{6C}$ (式中、 $R^{6C}$ は前記と同義である)である請求項1または2記載の治療および/または予防剤。
- [8]  $R^4$ が $NHSO_2R^7$ (式中、 $R^7$ は前記と同義である)である請求項1または2記載の治療および/または予防剤。
- [9]  $R^4$ が $NHSO_2R^{7B}$ (式中、 $R^{7B}$ は前記と同義である)である請求項1または2記載の治療および/または予防剤。
- [10]  $R^4$ が $NHSO_2R^{7C}$ (式中、 $R^{7C}$ は前記と同義である)である請求項1または2記載の治療および/または予防剤。
- [11]  $R^4$ が $CONHR^{9C}$ (式中、 $R^{9C}$ は前記と同義である)である請求項1または2記載の治療および/または予防剤。
- [12]  $R^4$ が $NHR^{6D}$ [式中、 $R^{6D}$ はヒドロキシおよび $NR^{11B}R^{12B}$ (式中、 $R^{11B}$ および $R^{12B}$ は前記と同義である)からなる群から選択される1~2個の置換基を有していてもよい低級アルキル、または水素原子である]である請求項1または2記載の治療および/または予防剤。
- [13]  $R^5$ がフェニルである請求項1~12のいずれかに記載の治療および/または予防剤。
- [14]  $R^3$ がメチル、エチル、イソプロピルまたはtert-ブチルである請求項1~13のいずれかに記載の治療および/または予防剤。
- [15]  $R^0$ が $-NR^1COR^2$ (式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記と同義である)である請求項1~14のいずれかに記載の治療および/または予防剤。
- [16]  $R^1$ が水素原子である請求項15記載の治療および/または予防剤。
- [17]  $R^2$ がメチルまたはtert-ブチルである請求項16記載の治療および/または予防剤。
- [18]  $R^1$ と $R^2$ が一緒になってトリメチレンまたはテトラメチレンである請求項15記載の治療および/または予防剤。
- [19]  $R^0$ が、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルおよびシアノからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいアリーールである請求項1~14のいずれかに記載の治療および/または予防剤。

- [20]  $R^0$ が、ハロゲンで置換されていてもよいアリールである請求項1～14のいずれかに記載の治療および／または予防剤。
- [21]  $n$ が1または2である請求項1～20のいずれかに記載の治療および／または予防剤。
- [22] チアジアゾリン誘導体下記式(a)～(r)

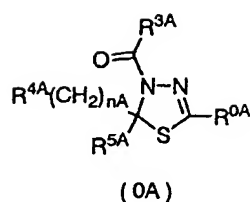
[化3]



のいずれかで表されるチアジアゾリン誘導体である請求項2記載の治療および／または予防剤。

- [23] 一般式(OA)

[化4]



<式中、 $nA$ 、 $R^{0A}$ 、 $R^{3A}$ および $R^{5A}$ はそれぞれ前記の $n$ 、 $R^0$ 、 $R^3$ および $R^5$ と同義であり、 $R^{4A}$ は $\text{NHSO}_2 R^{7AA}$  [式中、 $R^{7AA}$ はヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキル、オキソ、ヒドロキシ、スルファニル、アミノ、低級アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキル、アリール、ホルミルおよび低級アルカノイルからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい含窒素複素環基で置換された低級アルキルを表す(但し、 $R^{0A}$ が2, 2-ジメチルプロパノイルアミノであり、 $R^{3A}$ がメチルであり、 $nA$ が1である時、 $R^{7AA}$ はモルホリノエチルではない)]を表す>で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

- [24] 請求項1～23のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む再狭窄の治療および／または予防方法。
- [25] 再狭窄の治療および／または予防剤の製造のための請求項1～23のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312531

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D285/135(2006.01), A61K31/433(2006.01), A61P9/00(2006.01), C07D285/12(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/433, A61P9/00, C07D285/12, C07D285/135

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2004/092147 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 28 October, 2004 (28.10.04), Full text; particularly, compound Nos. 95, 111, 176; test example 4 & EP 1616866 A1 & AU 2004230799 A1	1-18, 21, 22, 25 19, 20, 23
Y A	WO 2005/035512 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 21 April, 2005 (21.04.05), Full text; particularly, compound No.49; test examples 1, 3 (Family: none)	1-10, 12-14, 19-22, 25 11, 15-18, 23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
01 September, 2006 (01.09.06)Date of mailing of the international search report  
12 September, 2006 (12.09.06)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312531

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ROSS, R., The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s, 1993, NATURE, 362, pages 801 to 809, page 808, left column, lines 3 to 8	1-23, 25
Y	JP 8-34734 A (Mitsubishi Chemical Corp.), 06 February, 1996 (06.02.96), Claim 11; Par. No. [0037] & EP 682947 A1 & CA 2149691 A & US 5643911 A & EP 682947 B1 & CN 1116526 A & DE 69600673 E & ES 2109752 T3 & JP 2798005 B2	1-23, 25
Y A	WO 2004/111024 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 23 December, 2004 (23.12.04), Full text; particularly, compound Nos. 63, 139, 140 & EP 1632484 A1	1-10, 12-18, 21, 23, 25 11, 22, 19, 20
P, Y P, A	WO 2006/044825 A2 (ARRAY BIOPHARMA INC.), 27 April, 2006 (27.04.06), Claims 25, 78 to 81 & US 2006/0100161 A1	1-7, 12-14, 19-21, 25 8-11, 15-18, 22, 23

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312531

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 24  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention as set forth in claim 24 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search (Article 17(2)(a)(i) of the PCT, Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest  
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D285/135 (2006.01), A61K31/433 (2006.01), A61P9/00 (2006.01), C07D285/12 (2006.01)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K 31/433, A61P 9/00, C07D 285/12, C07D 285/135

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus(STN), REGISTRY(STN), WPI(DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 2004/092147 A1 (協和発酵工業株式会社) 2004. 10. 28 全文参照、特に、化合物番号 9 5、1 1 1、1 7 6、試験例 4 & EP 1616866 A1 & AU 2004230799 A1	1-18, 21, 22, 25
A		19, 20, 23
Y	WO 2005/035512 A1 (協和発酵工業株式会社) 2005. 04. 21 全文参照、特に、化合物番号 4 9、試験例 1 及び 3 (ファミリーなし)	1-10, 12-14, 19-22, 25
A		11, 15-18, 23

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.09.2006

国際調査報告の発送日

12.09.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

洲野 留香

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4 C

3759

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	ROSS, R, The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s, 1993, NATURE, 362, pp. 801-809, 第 8 0 8 頁左欄第 3 - 8 行	1-23, 25
Y	JP 8-34734 A (三菱化学株式会社) 1996. 02. 06 請求項 1 1, 段落【0 0 3 7】 &EP 682947 A1 & CA 2149691 A & US 5643911 A & EP 682947 B1 & CN 1116526 A & DE 69600673 E & ES 2109752 T3 & JP 2798005 B2	1-23, 25
Y	WO 2004/111024 A1 (協和発酵工業株式会社) 2004. 12. 23 全文参照、特に化合物番号 6 3, 1 3 9, 1 4 0 & EP 1632484 A1	1-10, 12-18, 21, 23, 25
A		11, 22, 19, 20
P Y	WO 2006/044825 A2 (ARRAY BIOPHARMA INC.) 2006. 04. 27 Claim 25, 78-81 &US 2006/0100161 A1	1-7, 12-14, 19-21, 25
P A		8-11, 15-18, 22, 23

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲24に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものであり、国際調査機関が調査を要しないものに該当する（PCT17条(2)(a)(i)、PCT規則39.1(iv)）。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。